

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم
العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN PHARMACIE

Thème :

Statut De La Vitamine D Chez Les Enfants Récemment Diabétiques De Type 1 Hospitalisés Dans Le Service De Pédiatrie EHS (Mère et Enfant)-Tlemcen

Présenté par : **Asmaa OUADA**

Soutenu le : 24 / 06 / 2018

Le Jury

Président : Dr S.BENMANSOUR Maitre Assistante en service de Néonatalogie

Membres : Dr. I .MOKHTARI Maitre Assistante en Pharmacologie

: Dr. B. BENALLAL Maitre assistante en biophysique

Encadrant : Dr. CH. EL MEZOUAR Maitre Assistante en service de Pédiatrie

Co-Encadrant : Pr. L. HENAOUI Maitre de Conférences A en service d'Epidémiologie

Année 2017-2018

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à Madame le **Docteur S.A. BENMANSOUR**. Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Je tiens à remercier Madame le **Docteur CH. EL MEZOUAR** pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Je tiens à remercier très chaleureusement à Madame le **Professeur L.HENAOU**I qui m'a permis de bénéficier de ses orientations et pour ses bonnes explications qui m'ont éclairé le chemin de travail.

Mes vifs remerciements vont également à Madame le **Docteur I.MOKHTARI et Docteur B. BENALLAL** pour l'intérêt qu'elles ont porté à ma recherche en acceptant d'examiner mon travail.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous **les professeurs du département de pharmacie Tlemcen** qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études ; et nous ont permis de bénéficier pour ses précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de notre cursus

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à tous les membres de ma famille qui m'a apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ces formidables années universitaires.

Dédicaces

Je dédie ce travail A :

Mon Cher papa

Grace à Sa présence et ses encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Je souhaite que mon papa soit fier du résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à réaliser mon rêve. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de ta part.

Ma Très Chère maman

Merci pour tout ton amour, toute ta tendresse, ta présence et ta patience. Merci aussi pour tes réprimandes ! Merci de m'avoir donné une excellente éducation qui me sert énormément et me servira toute ma vie. Même dans la vie professionnelle

Ma chère grande mère

*Merci ma grande mère pour avoir été tout simplement la meilleure grande mère du monde, je te remercie pour les vœux que vous avez formulé dans vos prières.
Que Dieu te garde près de moi encore longtemps*

Mon Cher époux

je remercie mon cher époux pour son soutien quotidien indéfectible et son enthousiasme à l'égard de mes travaux comme de la vie en général qu'il m'a permis de ne jamais dévier de mon objectif final Mes remerciements ne pourront jamais égaler ton grand cœur qui m'a apporté du soutien au moment où j'avais besoin d'aide

Ma Chère belle mère et mon cher beau père

Ce fut une période difficile et votre aide fut plus qu'appréciable. C'est si bon de savoir que vous étiez présent à mes côtés. Sache que cette main tendue restera à jamais dans mon cœur.

Mes frères et mes beaux frères, ma sœur et ma belle sœur

Merci d'avoir pensé à moi et d'avoir pris le temps d'être si gentils

A Ma chère fille

Tu es une fille sensible, souriante, gentille et curieuse de tout. Puisse-tu garder cette intelligence émotionnelle et cette soif d'apprendre. Et réussir tout ce que tu entreprendras dans la vie merci ma belle pour ta souffrance avec moi.

*Je n'oublie bien évidemment pas **Mes Amis Et Mes Collègues de la promotion** et les remercie chaleureusement pour tous ces agréables moments passés ensemble.*

*Je remercie, **les patients et leurs parents** qui ont accepté de participer à cette étude et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu aboutir.*

Enfin, ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes que je les remercie infiniment

Tables des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Tables des matières	iii
Liste des abréviations.....	vii
Liste des figures.....	x
Liste des Tableaux.....	xii
Liste des annexes	xiii
Introduction.....	1
Problématique	104

PARTIE THEORIQUE

I. Généralité sur la vitamine D	6
I.1. Historique	7
I.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine D.....	9
I.3. Origines et métabolisme de la vitamine D.....	10
I.3.1. Origine de la vitamine D	10
I.3.2. Sources de la vitamine D.....	11
I.3.2.1. Sources exogènes	11
I.3.2.2. Source endogène	11
I.3.3. Apports alimentaires	13
I.3.4. Synthèse de la vitamine D.....	14
I.3.4.1. Absorption.....	15
I.3.4.2. Métabolisme de la vitamine D.....	15
I.3.4.3 Hydroxylation hépatique	16
I.3.4.4. Hydroxylation rénale.....	16
I.4. Catabolisme de la vitamine D	18
I.5. Synthèse extra-rénale et extra-hépatique de 1,25[OH] 2D.....	19
I.6. Mécanismes de régulation du métabolisme	19
I.6.1 Au niveau du foie.....	19
I.6.2 Au niveau du rein.....	20
I.7. Régulation du catabolisme	22
I.8. Facteurs modifiant la biosynthèse et métabolisme de la vitamine D	23
I.8.1. Facteurs extrinsèques	23
I.8.2. Facteurs intrinsèques.....	25
I. Rôle biologique de la vitamine D	29
I.1. Effets « classiques » de la vitamine D.....	32
I.1.1. Au niveau des cellules intestinales	32
I.1.2. Au niveau de la parathyroïde	32
I.1.3. Au niveau de l'os	32
I.1.4. Au niveau de la protéine kinase C.....	34
I.2. Effets « non classiques » de la vitamine D.....	35
I.2.1 Vitamine D et la fonction musculaire.....	35
I.2.2. Vitamine D et cancer.....	36
I.2.3. Vitamine D et le système cardiovasculaire.....	37
I.2.4. Vitamine D et système neurologique	38
I.2.5. Vitamine D et le système immunitaire	39
I.2.6. Vitamine D et vaccins	40
I.2.7. Vitamine D et risque de mortalité	40

II. Hypovitaminose D	41
II.1. Définition.....	41
II.2. Epidémiologie.....	44
II.3. Dosage de la vitamine D.....	47
II.3.1. Propriétés du dosage de la vitamine D.....	47
II.3.2. Méthodes utilisées pour le dosage de la vitamine D.....	48
II.3.3. Techniques de dosage.....	49
II.3.4. Intérêt du dosage.....	49
II.3.4.1. L'intérêt clinique du dosage de molécule mère « vit D mère ».....	49
II.3.4.2. Intérêt clinique du dosage de la 25OHD.....	49
II.3.4.3. Intérêt du dosage de la 1,25 OHD.....	50
II.3.5. Problèmes présentés par les techniques de dosage de la vitamine D :.....	51
II.3.6. Valeurs de références.....	52
II.3.6.1. Détermination des valeurs des références.....	52
II.3.6.2. Détermination par rapport à d'autres critères.....	52
II.4. Pathologies liées à la carence en vitamine D.....	55
II.4.1. Pathologies osseuses.....	55
II.4.2. Système immunitaire.....	56
II.4.3. Risque cardiovasculaire.....	56
II.4.4. Schéma de supplémentation afin de corriger l'hypovitaminose D.....	56
II.4.5. Suivi du patient.....	57
II.4.6. Traitement d'entretien.....	57
II.4.6.1. Doses journalières.....	57
II.4.6.2. Doses séparées par un temps connu.....	57
II.4.7. Choix du métabolisme le plus efficace.....	57
II.4.8. Formes pharmaceutiques disponibles en marché.....	58
II.4.9. Conditions de la conservation de la vitamine D3.....	58
II.4.10. Conseil de la prise la vit D.....	58
II.4.11. Interactions médicamenteuses.....	58
II.4.12. Toxicité de la vitamine D.....	58
II.4.13. Recommandations sur le dosage de la vitamine D.....	59
II.5. Vitamine D et grossesse.....	61
II.5.1. Chez la mère.....	62
II.5.1.1. Prééclampsie.....	62
II.5.1.2. Ostéomalacie.....	62
II.5.1.3. Diabète gestationnel.....	62
II.5.1.4. Césarienne.....	63
II.5.1.5. Vaginose Bactérienne.....	63
II.5.2. Chez le nourrisson.....	64
II.5.2.1. Impact sur le poids du bébé à la naissance.....	64
II.5.2.2. Hypocalcémies néonatales précoces ou tardives.....	64
II.5.2.3. Rachitisme néonatal.....	64
II.5.2.4. Altérations de l'émail dentaire.....	64
II.5.2.5. Risque de diabète de type 1.....	65
II.5.2.6. Asthme.....	65
II.5.2.7. Sclérose en plaques.....	65
II.6. Vitamine D et allaitement.....	66
II.7. Vitamine D et l'auto-immunité.....	66
II.7.1. Immunité innée.....	66
II.7.2. Immunité adaptative.....	67
II.7.2.1. Effets sur les lymphocytes T.....	68
II.7.2.2. Effets sur les lymphocytes B.....	68
II.7.3. Vitamine D et les maladies auto-immunes	69
II.7.3.1. Sclérose en plaque (SEP).....	69
II.7.3.2. Diabète.....	69

II.7.3.3. Effet de la vitamine D sur le périodonte.....	70
II.7.3.4. Polyarthrite rhumatoïde (PR)	70
II.7.3.5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	70
II.7.3.6. Maladies infectieuses	70
II.7.3.6.1. Vitamine D et infections aiguës	71
II.7.3.6.2. Vitamine D et infection chronique	71
II.7.3.7. Sclérodermie systémique	72
II.7.3.8. Vascularites cryoglobulinémiques	72
II.7.3.9. Syndrome des antiphospholipides (SAPL).....	72
II.7.3.10. Connectivite indifférenciée	72
II.7.3.11. Vitamine D et rejet d'allogreffe	73
II.7.3.12. Vitamine D et la maladie Hashimoto (HT)	73
III. Généralités	75
III.1. Epidémiologie du diabète	75
III.2. Définition du diabète	75
III.3. Classification du diabète.....	75
III.4. Critère de diagnostic du diabète	76
III.5. Approche thérapeutique du diabète	76
III.6. Objectif du traitement anti diabétiques	76
III.7. Diabète type2	76
III.7.1. Mécanisme physiopathologique	76
III.7.2. Traitement du diabète type 2	77
III.8. Diabète gestationnel	77
III.9. Diabète type 1	77
III.9.1. Epidémiologie du diabète type 1	77
III.9.2. Facteurs de risque du diabète de type 1	79
III.9.2.1. Facteurs génétiques.....	79
III.9.2.2. Influence du système HLA	79
III.9.2.3. Auto-anticorps dans la prédiction du DT1	81
III.9.2.4. Rôle de l'environnement.....	83
III.9.2.5. Vitamine D	84
III.9.2.6. Théorie hygiéniste	84
III.9.2.7. Stress	84
III.9.2.8. Rôle accélérateur de l'obésité	85
III.9.2.9. Impact saisonnier sur diabète de type 1	85
III.9.2.10. Vaccin et diabète type 1	85
III.9.2.11. Rôle de la protéine animale dans la survenue du DT1	85
III.10. Complications du diabète type 1.....	86
III.10.1. Complications aiguës.....	86
III.10.1.1. Coma hyperosmolaire	86
III.10.1.2. Acidocétose diabétique	86
III.10.1.3. Hypoglycémie.....	86
III.10.2. Complication chroniques	86
III.10.3. Traitement du DT1	87
III.10.3.1. Réhydratation	87
III.10.3.2. Insulinothérapie	87
IV. Etudes cliniques	90
IV.1. Rôles de la vitamine D	90
IV.1.1. Sur l'insulinosécrétion.....	90
IV.1.2. Sur les effets périphériques de l'insuline	94
IV.1.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique	97
IV.2. Composante génétique du diabète de type.....	97
IV.2.1. Sur les complications du diabète	100
IV.2.2. Complications cardiovasculaires	100

IV.2.2.1. Hypertension artérielle	101
IV.2.2.2. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D.....	101

PARTIE PRATIQUE

V. Matériels et méthodes	109
V.1.Type de l'étude.....	109
V.2.Population d'étude.....	109
V.3.Recueil des données	110
V.2.Critères d'évaluation	110
V.2.1 Déroutement de l'étude	110
V.2.2 .Explorations biologiques	112
V.3. Principe du dosage.....	113
V.4. Structure et l'organisation de l'étude	113
VI. Résultats	116
VI.1. Age et Sexe	116
VI.2. Indice de la masse corporelle (IMC)	116
VI.3. Age de la découverte du DT1	117
VI.4. Apport alimentaire en vitamine D	117
VI.5. Année de la découverte de la maladie	118
VI.6. Prise de la vitamine D durant les premiers mois de la vie	118
VI.7. Habitudes alimentaires du patient avant le diagnostic	119
VI.8. Antécédents familiaux du patient	119
VI.9. Temps d'exposition aux rayons solaires.....	119
VI.10. Zone d'habitat du patient.....	120
VI.11. Niveau socio-économique	121
VI.12. Supplémentation en vitamine D afin de corriger le déficit en vitamine D	121
VI.13. Prévalence de l'hypovitaminose D	122
VI.14. Taux de la parathormone (PTH).....	122
VI.15. Hémoglobine glyqué chez la population supplémentée.....	123
VI.16. Hémoglobine glyqué chez la population non supplémentée	123
VI.17. Taux de thyrotropine (TSH)	124
VI.18. Taux de la T4libre	124
VI.19. Taux des anti thyroglobulines (anti TPO) :.....	125
VI.20. Taux des auto-anticorps de la décarboxylase de l'acide glutamique (GADA) :	125
VI.21. Taux de la vitamine D chez une population diabétique par apport à leur fratrie :.....	126
VI.22. Taux de la vitamine D chez la population diabétique :.....	126
VII. Etudes des facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D	127
VII.1.Facteurs socio-démographiques	127
VII.2. Facteurs endogènes et exogènes influençant le taux de la vitamine D	128
VII.3. Taux de la vitamine D chez la fratrie	128
VII.4. La comparaison entre le taux de l'HbA1c avant la supplémentation et l'HbA1c après la supplémentation.	129
Discussion	131
Conclusion	148
Bibliographie	151
Annexes.....	169

Liste des abréviations

1,25[OH] D	: 1,25 di hydrox vitamine D, Calcitriol
25[OH] D	: 25 hydrox vitamine D, Calcidiol
25OHD2	: 25 hydroxy-ergocalciférol
25OHD3	: 25 hydroxy-cholecalciférol
ADA	: American Diabètes Association
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AFSSA	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIT	: Accident Ischémique Transitoire
ANM	: Académie Nationale de Médecine
ANSES	: Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
Anti-TPO	: Anti-Peroxydase
ARN	: Acide Ribonucléique
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
CHU	: Centre Hospitalo-universitaire.
Cm²	: Centimètre au carré
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNERNA	: Centre national d'études
CRP us	: C-Réactive protein
CTLA	: Cytotoxique –T Lymphocyte-Associated protein 4
CYP	: Cytochrome
CYP24A1	: 24 hydroxylase
CYP24A1	: Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1
CYP27A1	: 25 hydroxylase
CYP27B1	: 1 α hydroxylase
DBP	: Vitamin D Binding Protein
DIAMOND	: Diabètes Mondial
DQA/B	: Haplotypes Alpha/ Béta
DT1	: Diabète de Type 1
ECLIA	: Electro Chemiluminescence Immunoassay
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ESI	: Electro spray Ionization
FO	: Fond d'Œil
FT4	:T4Libre
GLUT-4	: Transporteur de Glucose 4
GRIO	: Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
HbA1C	: Hémoglobine glyquée
HGPO	: Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HLA	: Humaine Leucocyte Antigène
HPLC	: High-Performance Liquid chromatography
HTA	: Hypertension Artérielle
IC	: Intervalle de Confiance
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMC	:Indice de Masse Corporelle
INF	: Interferon
Kg	: Kilogramme.
Mg	: Milligramme
Mg	: Micro gramme
NF-KB	: Nuclear Factor-Kappa B
NHANES III	: National Health and Nutrition Examination Survey
NK	: Natural Killer
nm	: Nanomètre
nmol/l	: Nano Mole par Litre
NOD	: Non Obese Diabetic
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
OR	: Odds Ratio
PPARγ	: Peroxysome Proliferator-Activates Receptor Gamma
PTH	: Hormone Parathyroïdienne
RANK L	: Receptor Activator for Nuclear Factor Ligand
RANK	: Receptor Activator for Nuclear Factor K
RXR	: Retinoic X factor
TCR	: T-Cellule Receptor
Th	: Cellule-T Helper
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-Alpha

TSH : Hormone Thyréotroponine
UI : Unité Internationale
UV : Ultra-Violet
VDR : Vitamin D Receptor
VDRE : Elément de Réponse à la Vitamine D
VIT D : Vitamine D
VNTR-INS : Variable Number of Tandem Repeat- gene Insulin

Liste des figures

Figure 1 : Croissance des travaux sur la vitamine D.....	2
Figure 2 : Structures chimiques des vitamines D3 (cholécalférol) et D2 (ergocalciférol).....	10
Figure 3 : Schéma expliquant les deux sources principales de la vitamine D	13
Figure 4 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D.....	17
Figure 5 : Catabolisme de la vitamine D.	18
Figure 6 : Régulation du métabolisme de la vit D3 par les hormones ,les minéraux et les récepteur nucléaires.....	21
Figure 7 : Evolution de la vit D3 en fonction de temps après l'exposition de 3 groupes sous les rayons UVB.	26
Figure 8 : Mécanisme action du calcitriol au sein de la cellule ⁽²⁹⁾	30
Figure 9: Action endocrine.....	31
Figure 10 : Action autocrine.....	31
Figure 11 : Effets de l'hypovitaminose D associée à une carence en calcium.	34
Figure 12 : Effet antifracturaire non vertébrale de la vitamine D	36
Figure 13 : Effet de la vitamine D au niveau du système cardiovasculaire.....	38
Figure 14: Mécanisme d'action de la vitamine D sur le système immunitaire	40
Figure 15 : Effets classique et non classique de la vitamine D via son récepteur VDR.	41
Figure 16: Absorption efficace du calcium à partir des concentrations de 32ng/ml.	42
Figure 17: Augmentation du taux de PTH en dessous de 30 ng/ml de 25OHD D.	43
Figure 18 : Prévalences de la carence en vitamine D dans le monde.....	46
Figure 19 : Taux sériques normaux de la 1.25OHD chez les différentes populations.....	50
Figure 20 : Impact de la concentration de vitamine D sur la susceptibilité du diabète gestationnel	63
Figure 21: Effet de l'hypovitaminose D sur le nouveau-né et la maman	65
Figure 22: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les cellules macrophagiques.	67
Figure 23: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les cellules dendritiques myéloïdes	68
Figure 24 : Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes T	68
Figure 25: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes B	69
Figure 26: Bras court du chromosome 6.	81
Figure 27: Effet direct de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline.....	91
Figure 28 : Relation entre le taux en vitamine D et la fonction sécrétoire d'insuline par les cellules béta de Langerhans.....	92
Figure 29: Effet indirect de la 1,25OH ₂ D ₃ sur la capacité sécrétrice des cellules pancréatiques.	93
Figure 30 : Relation entre vitamine D et sécrétion de l'insuline.	96

Figure 31: Diminution de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel.	98
Figure 32: Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme.	99
Figure 33: Technique d'Immun-coloration du rein dans les zones glomérulaires et tubulaires avec un anticorps spécifique de l'Angiotensine II.....	102
Figure 34: Impact de la vitamine D sur le contrôle du système Rénine-Angiotensine.....	103
Figure 35 : Hypovitaminose D et diabète.	105
Figure 36: Répartition des patients selon l'âge et le sexe	116
Figure 37: Répartition de la population selon l'âge de découverte du DT1.	117
Figure 38: Répartition de la population selon l'apport alimentaire en vitamine D	117
Figure 39: Répartition de la population selon l'année de la découverte du DT1.	118
Figure 40: Répartition des patients selon la prise de la vitamine D durant les premiers mois de la vie.....	118
Figure 41: Répartition de la population selon les habitudes alimentaires avant le diagnostic..	119
Figure 42: Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète.....	119
Figure 43: Répartition de la population selon le temps d'exposition aux rayons solaires.	120
Figure 44: Répartition des patients selon la zone d'habitat	120
Figure 45: Répartition des patients selon le niveau social économique.....	121
Figure 46: Répartition des patients selon la supplémentation afin de corriger.....	121
Figure 47: Répartition de la population selon le taux de la vitamine D.	122
Figure 48 : Répartition de la population selon le taux de la PTH.	122
Figure 49: Répartition de la population non supplémentée selon le taux HbA1c.	123
Figure 50: Répartition de la population selon le taux de la FT4.	124
Figure 51: Répartition de la population selon le taux des anti corps anti-TPO.	125
Figure 52: Répartition de la population selon le taux des auto-anticorps GADA.	125
Figure 53: Répartition de la population de la fratrie selon le taux de la vitamine D.	126
Figure 54: Répartition de la population des diabétiques selon leur taux de la vitamine D.....	126

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Aliments riches en vitamine D	12
Tableau 2 : Apports Nutritionnels en vitamine D recommandés pour la population française. ...	14
Tableau 3 : Les valeurs des taux plasmatiques de la 25(OH) D	43
Tableau 4: Les valeurs de références recommandées par les différentes sociétés de médecine.	54
Tableau 5: Les différents effets extra osseux évalués par l'IOM, l'AHRQ et l'ANM	61
Tableau 6: Caractéristiques de différenciations entre diabète type 1 et diabète type2	78
Tableau 7: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique.	79
Tableau 8 : Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et les facteurs socio- démographiques	127
Tableau 9 : Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et les facteurs endogènes et exogènes.....	128
Tableau 10: Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et le taux de la vitamine D chez la fratrie.....	128
Tableau 11: Comparaison entre le taux de l'HbA1c avant et après la supplémentation.	129

Liste des annexes

Annexes 01 : Questionnaire	169
Annexes 02 : Consentement éclairé	172
Annexes 03 : Illustration des seuils recommandés pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant de 0 à 18 ans	173
Annexes 04 : Courbe de corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans.....	174
Annexe 05: Apport en vitamine D.....	175
Annexes 06 : Exposition solaire et les apports alimentaires de vitamine D	176

Introduction

La bonne alimentation est un élément indispensable dans la vie humaine pour assurer des apports alimentaires équilibrés. Depuis 400 ans avant JC Hippocrate disait que « l'alimentation était notre première médecine »⁽¹⁾.

La médecine chinoise millénaire a considéré que les aliments sont aussi des traitements dont il est important de les respecter selon un mode d'emploi exacte afin de prévenir et traiter les différentes maladies⁽¹⁾.

Les recherches sur le lien entre alimentation et santé ont vu des progrès intenses démontrant la relation entre les carences alimentaires et les maladies : exemple la cécité due à la carence en vitamine A, le crétinisme dû à la carence en iode.

Récemment des nouvelles études montrent que la vitamine D est un facteur intéressant impliqué dans la progression des pathologies métaboliques et cardiovasculaires, ce paramètre vient de s'ajouter aux facteurs environnementaux impliqués dans la progression de certaines maladies⁽²⁻⁴⁾⁽³⁾.

Dans ce contexte, a été évoqué un lien entre la carence en vitamine D et le diabète. Cette relation a été élucidée en 1967, lorsque Milner et Hales ont montré que chez les animaux, le calcium et le magnésium [impliquant étroitement la vitamine D^(5, 6)] sont essentiels pour la sécrétion d'insuline. Cette vitamine, pourrait donc interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique⁽⁷⁾.

La vitamine D a attiré l'attention des professionnels de la santé ; elle occupe une place importante dans les thématiques de la recherche, dont témoigne le nombre élevés des études épidémiologiques sur cette thématique.

Dernièrement, en France le dépistage et la suppléments en vit D dans un but de traiter la carence sont définis comme en jeu de santé publique le but de la réduction de 25% de la prévalence des carences en vitamine D, montré dans le plan national nutrition santé [PNNS] mis en place depuis 2001⁽⁸⁾.

Sur le site www.clinicaltrials.gov, où, la majorité des grandes études sont enregistrées, on y retrouve largement d'essais en cours sur le lien entre le diabète type 1 et type 2 et hypovitaminose D [Figure1].

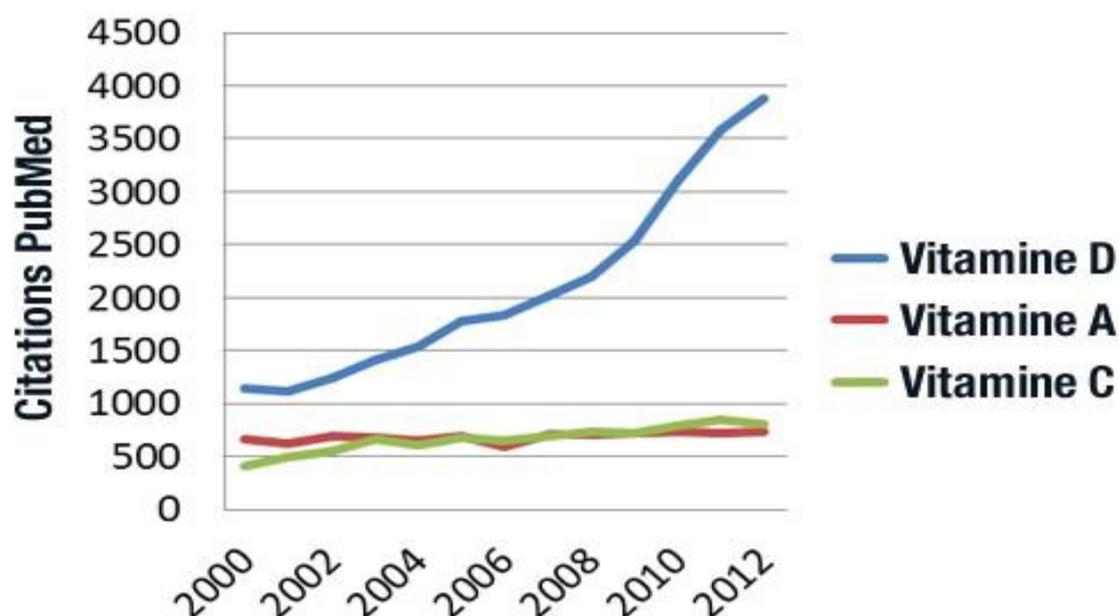


Figure 1 : Croissance des travaux sur la vitamine D.

La supplémentation en vitamine D peut améliorer la performance musculaire permettant une augmentation de l'activité physique, une perte de poids et par conséquent une diminution de la résistance à l'insuline⁽⁹⁾.

Certaines études plaident pour le rehaussement des apports journaliers en vitamine D, et posent une question d'une supplémentation hivernale systématique pour toute la population mondiale^(10, 11).

La vitamine D occupe un rôle majeur dans la régulation métabolique, c'est un facteur protecteur contre des maladies auto-immunes, des maladies cardiovasculaires (HTA), et différents cancers (sein, colon), car c'est un modulateur du système immunitaire^(12, 13).

Elle faisant partie du système endocrinien, est aussi un élément indispensable dans les interactions entre le rein, l'os, l'hormone parathyroïdienne et l'intestin qui maintient le niveau de calcium extracellulaire dans les limites normales ; afin de maintenir le processus physiologique vital et l'intégrité du squelette. Elle est considérée comme le chef orchestre avec son double action ; la première dans hémostasie phosphocalcique et la deuxième action non phosphocalcique⁽¹⁴⁾.

Ce qui la permet de jouer un rôle clé dans la modulation des différentes activités du corps et le bon fonctionnement de nombreux tissus ; cependant plusieurs tissus peuvent exprimer aussi bien le récepteur de la vitamine D (VDR) que la 1- α -hydroxylase, et

sont de ce fait capables de synthétiser la 1,25 (OH) 2D (la forme active de la vitamine D) qui est utilisée localement^(15, 16).

Ceci constitue l'action autocrine et/ou paracrine du calcitriol, la 1,25(OH)₂D contrôlerait directement de plus de 500 gènes. On parle d'actions (non phosphocalciques) de la vit D⁽¹⁷⁾.

La connaissance de la physiologie de la vit D a considérablement progressé, la faisant passer de rôle d'hormone à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'hormone jouant un rôle global sur la santé :anti-infectieux, anti -inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire ;en parallèle à cette description d'effets pléiotropes à la fois dans des modèles cellulaires ,des modèles animaux et des études cliniques⁽¹⁵⁾.

Partie Théorique

CHAPITRE I

Généralité sur la Vitamine D

I. Généralité sur la vitamine D

Longtemps cantonné à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D apparaît aujourd'hui comme une vitamine aux multiples potentialités ; puisqu'étant impliquée dans de nombreux processus physiologiques ⁽²⁶⁾.

De par son double origine alimentaire et endogène, la vitamine D constitue une vitamine à part, dont les apports et les besoins restent délicats à définir et font actuellement débat. En revanche, le métabolisme de cette vitamine D est mieux connu ⁽²⁶⁾.

Elle est responsable des différents effets génomiques et non-génomiques, dont les mécanismes d'action impliquent notamment un récepteur nucléaire spécifique (VDR) et diverses voies de signalisation contrôlées par un récepteur membranaire ⁽²⁶⁾.

On sait de longue date que son métabolisme implique notamment une hydroxylation hépatique conduisant à la formation de la 25(OH)D, ainsi qu'une hydroxylation rénale aboutissant à la formation du 1,25(OH)₂D, le métabolite actif de la vitamine D ⁽²⁶⁾.

La vitamine D constitue une vitamine particulière, dont les apports et les besoins restent difficile à définir. Depuis dix ans, la progression des connaissances fondamentales et cliniques sur son influence pluritissulaire est vertigineuse. Les auteurs passent en revue les effets biologique et clinique de la vitamine D en particulier sur le système immunitaire ⁽²⁷⁾.

Contrairement aux autres vitamines, le métabolisme de la vitamine D est mieux connu. On sait depuis de longue date que son métabolisme implique notamment une hydroxylation hépatique conduisant à la formation de la 25(OH) D ainsi qu'une hydroxylation rénale aboutissant à la formation du 1,25(OH)₂D₃, le métabolite actif de la D ⁽²⁸⁾.

La vitamine D est une vitamine liposoluble retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB du Soleil.

C'est une véritable hormone essentielle à la régulation de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme.

Sa biosynthèse, et sa dégradation sont assurées par des enzymes de cytochromes P450⁽²⁹⁾.

La régulation de ces enzymes est faite par des hormones qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des facteurs, appelés récepteurs nucléaires (VDR), qui est responsable de leur expression génique.

Les altérations liées à une carence en vitamine D et une déficience métabolique (rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose) montrent le rôle crucial de la vitamine D dans la minéralisation osseuse et l'absorption du calcium.

Les recherches récentes sur son rôle physiologique dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaires justifient un intérêt primordial pour cette hormone.

I.1.Historique

A la fin du 17^e siècle, les migrations des européens vers les grandes zones industrialisées donne la conséquence de l'apparition fréquente d'une maladie osseuse qui attaque la population des enfants, connue sous le nom « de rachitisme ».

En 1822, **Jędrzej Sniadecki** a supposé que le facteur responsable de l'apparition de cette maladie était lié au manque d'exposition au soleil, il a montré la relation entre la survenue de cette maladie et la faible exposition au soleil.

Cette hypothèse a été prouvée en 1912 par **Raczyński**, qui a cherché dans la composition chimique des os des chiots. La vitamine D est une vitamine antirachitique fut découverte en 1919 par **Sir Edward Mellanby et Mc Collum**. En 1922 **Goldblatt et Soames** identifièrent un précurseur responsable de la synthèse dans la peau lorsque irradiée par le soleil ou les UVB ; en 1925 Hess prévient le rachitisme des rats en les exposant au soleil^{(28). (30)}

En 1932 **Windaus** put identifier la structure chimique du vit D pour la première fois, et la mise en évidence de deux précurseurs « le 7 déhydro-cholestérol » au niveau du derme et l'ergostérol au niveau végétaux.

En 1952 **par Woodward** a synthétisé la vit D pour la première fois qui lui permettait d'obtenir ainsi le prix Nobel de chimie en 1965⁽²⁸⁾.

1968 **De Luca** isole une substance active sérique la 25 OHD produite par le foie à partir de la vitamine D, considérée comme représentant le statut vitaminique D de l'individu ; deux ans plus tard Kodicek et Fraser trouvent un second métabolite la 1,25 dihydroxyvitamine D synthétisée au niveau du tube proximal du rein a partir de la 25 OHD^(28, 31).

En 1975 **Howle** découvre le récepteur nucléaire (VDR) et la même année Hausler découvre la protéine sérique qui joue le rôle d'un transporteur. Pendant ces 20 dernières années, il ont trouvés que l'hydroxylation de la 25 OHD pouvait se réaliser dans d'autres tissus et cellules comme les cellules de Langerhans au niveau du pancréas, macrophages et cellules épithéliales^(28, 31, 32).

La vitamine D est considérée comme un besoin dans la vie quotidienne ils ont été basés sur le contenu en vitamine D d'une cuillère à café d'huile de foie de poissons, une quantité suffisante pour prévenir le rachitisme chez l'enfant ou le raton. Une cuillère à café d'huile de poissons contient au minimum 400 UI de vitamine D soit 10 µg⁽²⁸⁾.

Il existe de nombreuses recommandations de bonne pratique pour la prescription de la vitamine D chez les enfants, en prévention et en traitement de rachitisme⁽³³⁾.

En Algérie ils ont lancé un programme national de supplémentation en vit D à un mois et à six mois de vie mais qui vise uniquement la prévention du rachitisme carenciel

La littérature fournit de nombreuses études démontrant le lien existant entre l'hypovitaminose D et le diabète de type 1 chez les enfants^{(34) (6) (35, 36)}.

A partir de revue de la littérature, et des données scientifiques sur le statut de la vitaminique D chez la population pédiatrique atteint le diabète type 1, qui semble être plus bas que les sujets non diabétiques ,il apparait urgent de réfléchir à une actualisation des dernières recommandations de supplémentation systématique en vitamine D et de surveiller régulièrement les concentrations sériques^(22, 37).

I.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine D

La structure de la vitamine D est très proche de celle des stéroïdes, alors qu'il faudrait la considérer selon certains auteurs comme une hormone stéroïdienne, possédant des propriétés à la fois vitaminiques et hormonales⁽³⁾.

- **Les propriétés physiques**

La vitamine D est de nature liposoluble ; relativement stable notamment à la chaleur et très sensible à la lumière et l'oxydation.

Après une distillation, la vitamine D2 et la vitamine D3 sont présentées comme étant des produits provenant du clivage photo-lytique des anneaux β de l'ergostérol d'origine végétale et du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) de la peau⁽³⁸⁾.

L'irradiation par les rayons UV de longueur d'onde chez l'animal entraîne la formation d'une nouvelle substance, dont la structure est sous forme une chaîne latérale de cholestérol, elle existe sous deux formes principales :

- La vitamine D2 ou ergocalciférol, molécule à 28 atomes de carbone
- La vitamine D3 ou cholécalciférol, molécule à 27 atomes de carbone⁽³⁹⁾ [Figure 2].

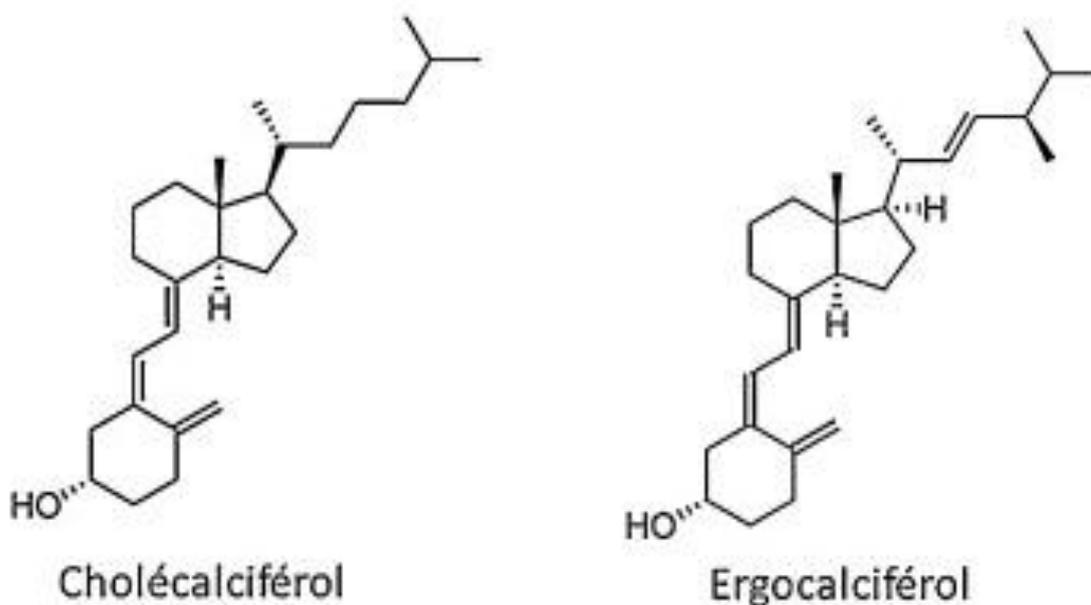
- **Les propriétés chimiques**

- Photo- conversion de la 7-DHC en pré vitamine D3
- Conversion de la pré – vit D3 en vit D3.
- Translocation cutanée à la circulation sanguine.
- Photo- dégradation de la vitD₃
- Photo –isomères de la vitD₃⁽⁴⁰⁾.

Le terme calciférol comporte les deux molécules. La distinction entre les deux est importante sur le plan clinique, la bio activité de la vitamine D2 est nettement inférieure à celle de la vitamine D3⁽⁴¹⁾.

Une unité internationale [UI] correspond à 25 ng de vitamine D. La structure chimique de ces deux molécules a été établie en 1936 par Adolf Windaus⁽⁴²⁾.

Les structures chimiques des vitamines D₂ et D₃ diffèrent uniquement par un CH₃ et une double liaison supplémentaire pour la vitamine D2 [Figure 3].



Source : Landrier, J.-F., Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2014. 49(6): p. 245-251.

Figure 2 : Structures chimiques des vitamines D3 (cholécalférol) et D2 (ergocalciférol).

I.3. Origines et métabolisme de la vitamine D

I.3.1. Origine de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation ; la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène qui est considérée comme la principale origine suite à une synthèse cutané, la vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D2 et la vitamine D3 ⁽⁴³⁾.

Les aliments contenant de la vitamine D3 sont peu nombreux, les principales sources alimentaires de vitamine D sont trouvées essentiellement dans les huiles de foies [Tableau 1].

On conclue que, La vitamine D a plusieurs origines :

- Au niveau de la peau la synthèse de la prévitamine D3 par les UVB
- Au niveau de l'alimentation : cette dernière apporte les deux formes vit D₂ et vit D₃
- Une troisième origine : les suppléments vitaminiques prescrits par les médecins en cas de carence en vitamine D est considérés comme une troisième origine⁽⁴²⁾.

I.3.2. Sources de la vitamine D

Sont classé en deux sources la source endogène et la source exogène.

I.3.2.1. Sources exogènes

Les sources alimentaires présentent uniquement 10% de la vitamine D circulante dans les aliments [en dehors de toute supplémentation au sein de certains aliments] ⁽³⁾. La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes :

- La vitamine D₂ ou l'ergocalciférol :d'origine végétale (céréales), il provient de l'irradiation de l'ergostérol obtenu essentiellement à partir des végétaux mais également dans les champignons et les levures⁽²⁹⁾ .[Tableau 1]
- La vitamine D₃ ou cholécalciferol d'origine animale(poissons gras, aliments lactés enrichis) ,il provient de l'irradiation du 7 déhydrocholestérol produit à partir de la lanoline⁽²⁹⁾ .
- Le cholécalciférol est produit aussi par une synthèse cutanée sous l'action des rayons ultraviolets.
- Elle est aussi également présentée en petites quantités naturellement dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis dans la limite de 1,25 µg/100 g⁽⁴⁴⁾. [Tableau 1]

Ces 2 formes de vitamine D sont absorbées par l'intestin grêle grâce à des sels biliaries (chylomicrons)⁽⁴³⁾.

Les vitamines D₂ et D₃ sont utilisées dans la prévention et le traitement curatif du rachitisme .Compte tenu de l'importance de la synthèse endogène et des faibles concentrations d'ergocalciférol dans l'alimentation, les principales dérivés proviennent de la vit D₃ d'origine endogène ⁽²⁹⁾.

I.3.2.2. Source endogène

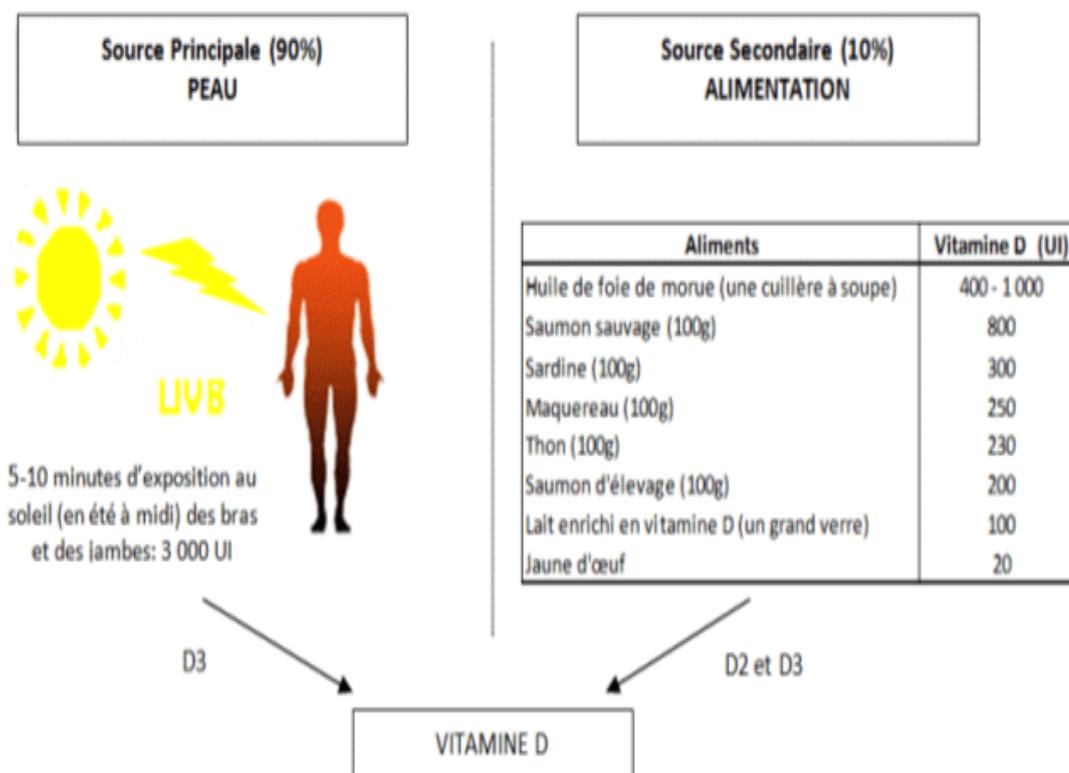
Le cholécalciférol, ou vitamine D₃ est subit une synthèse cutanée sous l'action des rayons ultraviolets ⁽²⁹⁾. La pré vitamine D₃ ou le pré cholécalciférol est synthétisée dans la peau ,au niveau des couches (basales et épineuses) profondes de l'épiderme à partir d'un précurseur qui est le 7- déhydrocholestérol ; qui subit une photolyse, sous l'action de certains rayonnements UVB de (longueur d'onde, 290 à 315 nm) pénètrent dans la peau et le convertie en vitamine D₃⁽⁴³⁾.

On peut dire que la première source de vitamine D est le soleil. 80 à 90% de la vitamine D (vitamine D3) assimilée par notre corps^(31, 45).

Tableau 1 : Aliments riches en vitamine D

Huile de foie de thon(1c à café)	250 000UI
Huile de foie de flétan (1cà café)	12 500 UI
Huile de foie de morue (1c à café)	440 UI
Saumon cuit (100g)	360 UI
Jaune d'œuf(100g)	345 UI
Sardine à l'huile(100g)	300 UI
Œuf entier (unité)	40 UI
Champignons(100g)	150 UI
Foie de veau (100g)	50 UI
Foie de bœuf cuit (100g)	40 UI
Emmental (30g)	30 UI
Lait de vache (250ml)	15 UI
Le beurre 5(10g)	5 UI

L'OMS recommande une exposition quotidienne des os longs de 30 min environ.⁽⁴⁶⁾



Source : www.la_santé_dans_mon_assiète.com

Figure 3 : Schéma expliquant les deux sources principales de la vitamine D

I.3.3. Apports alimentaires

L'homme assure ces besoins en vit D par deux voies, soit d'une synthèse directe à partir des dérivés du cholestérol dans l'organisme via l'exposition aux UV, soit des apports alimentaires.

Des études ont également montrées que 38% de l'apport en vitamine D chez l'adulte provient de la consommation de poisson, 10% de la consommation d'œufs, 18% de la consommation de fromages (31%, 9% et 7%, respectivement chez l'enfant).

Un paramètre largement sous-estimé dans le calcul des apports alimentaires en vitamine D est la contribution de la 25-hydroxyvitamine D, naturellement présente dans les aliments.

En effet, cette dernière n'est jamais prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. Pourtant ce métabolite est présent en quantité variable mais non négligeable dans un grand nombre d'aliments de consommation courante. De plus, il semble que l'absorption de cette 25(OH) D soit plus efficace que celle de la vitamine D. Toutefois la contribution réelle⁽⁴⁷⁾.

la synthèse cutanée assure 75% de vit D qui provient de l'exposition solaire mais elle ne suffit pas à assurer les besoins du corps humain surtout pour les populations faiblement exposées au soleil⁽⁴⁸⁾.

Le statut en vit D se diffère d'une population à une autre en fonction des habitudes alimentaires.

En France, l'étude INCA2 a permis de mettre en évidence, d'une part que l'apport alimentaire en vitamine D n'est que de 2,6 µg/j (104 UI/J) chez l'adulte et 1,9 µg/j (76 UI/J) chez l'enfant, ce qui est loin de couvrir les ANC^(44, 49).

Tableau 2 : Apports Nutritionnels en vitamine D recommandés pour la population française.

Nourrisson	800-1000	20-25
De 1 an à 3 ans	400	10
De 4 à 12 ans	200	5
De 13 à 19 ans	200	5
Homme	200	5
Femme	200	5
Femme enceinte	400	10
Alaittante	400	10
>75 ans	400-600	10-15

Source: A. Ginde. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D. 2009; 16.

I.3.4. Synthèse de la vitamine D

Au niveau de la peau, les rayons (UVB) permettent la formation de vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol, dérivé du cholestérol normalement présent dans l'organisme.

Grâce à l'action des ultraviolets de la lumière (UV-B), un des cycles du 7-déhydrocholestérol est cassé. La molécule s'isomérisse spontanément en cholécalférol encore inactif. Il est alors métabolisé par le foie en 25OH D, qui est dosable communément

dans le sang. Cette dernière est transformée par le rein en 1-25-dihydroxy-vitamine D, la forme active de la vitamine⁽⁵⁰⁾.

La synthèse de calciférol est liée avec la qualité et la quantité des rayons de soleil. Dans les pays proches de l'équateur, en fonction de l'intensité du rayonnement solaire, une quantité suffisante de vitamine D peut être synthétisée durant toute l'année par une synthèse cutanée, pour répondre aux besoins de l'organisme en vitamine D. À partir d'une latitude de 41°, il y a des périodes de l'année où aucune synthèse par la peau n'est possible. Pendant ces périodes, l'alimentation devient importante pour répondre aux besoins en vitamine D⁽⁵¹⁾.

I.3.4.1. Absorption

Les vitamines D₂ et D₃ viennent de l'alimentation, sont absorbées par l'intestin puis incorporées aux chylomicrons qui assurent leur transport vers la circulation sanguine, via le système lymphatique⁽⁵²⁾.

I.3.4.2. Métabolisme de la vitamine D

Les vitamines D₂ et D₃ sont des formes inactives. Après leur absorption intestinale, elles subissent une première transformation au niveau du foie pour donner la 25 (OH) D. La forme circulante de l'organisme, souvent considérée comme une forme de réserve⁽²⁶⁾.

Une deuxième transformation a ensuite lieu au niveau des reins pour donner la forme active de la vitamine D, la 1,25 dihydroxyvitamine D. C'est un métabolite actif qui régule l'absorption du calcium par les cellules intestinales. Cette seconde étape est stimulée par la PTH (hormone parathyroïdienne). La PTH augmente en cas de carence en calcium et diminue en cas d'hypercalcémie.^(43, 53-55).

La vitamine D₃ subit une biosynthèse, initiée principalement au niveau cutanée, elle est activée par une réaction de catalyse sous l'action des cytochromes P450 (CYP P450)⁽³⁴⁾.

Le CYP P450 est situé dans les cellules hépatiques et rénales. Une fois la vit D liposoluble (les vitamines D₃ et D₂) atteint au niveau sanguin est transportée par une protéine porteuse, la « vitamine D binding protein » ou DBP, jusqu'au foie où elle va subir une réaction d'hydroxylation⁽⁵⁶⁾ [Figure4].

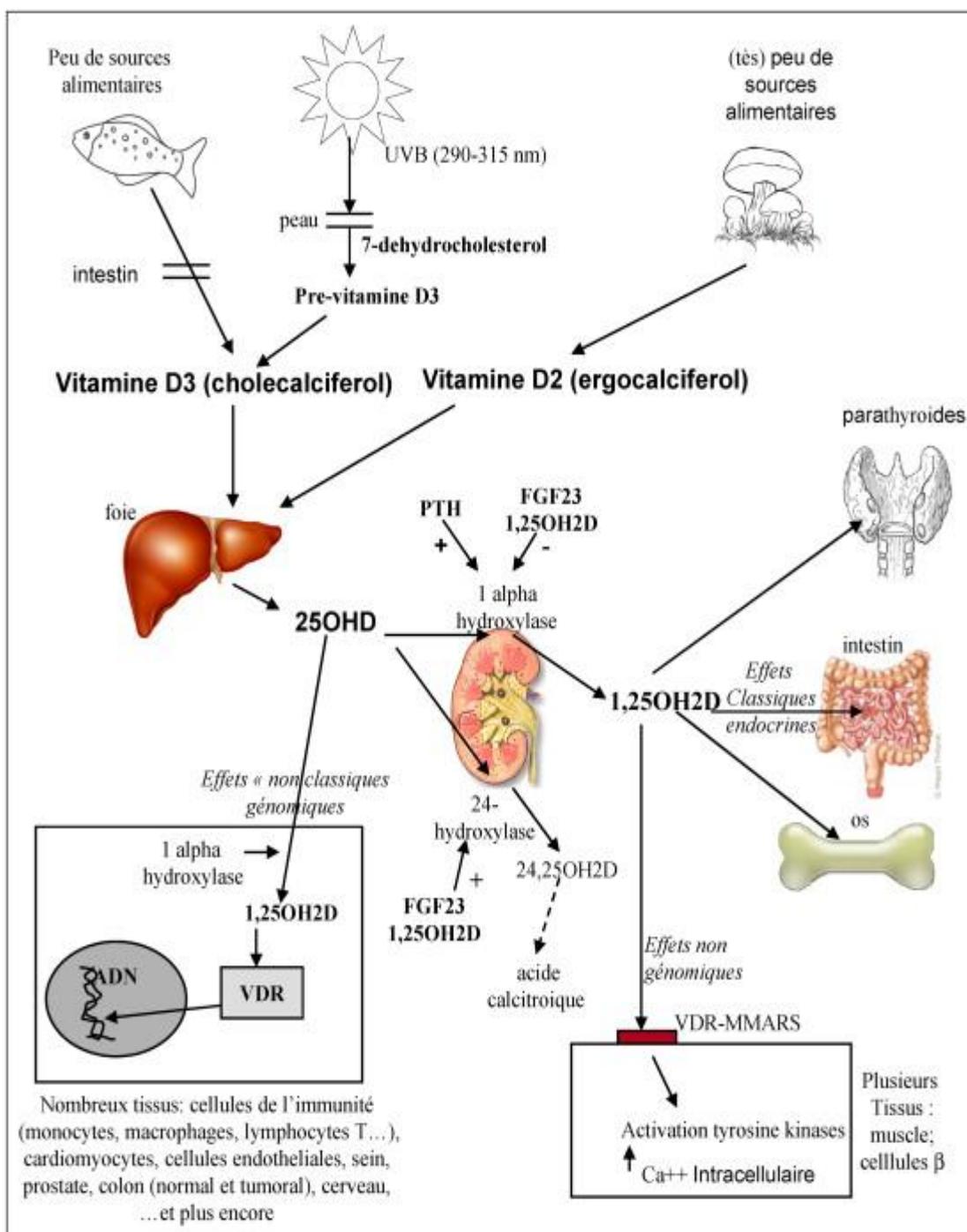
I.3.4.3 Hydroxylation hépatique

La première réaction d'hydroxylation de la vitamine D est au niveau du carbone 25, sous l'action de la 25-hydroxylase, générant ainsi 25(OH) D. Cette hydroxylation est proportionnelle à la concentration sérique de vit D₃ ou D₂ présent dans le corps humain. La 25-hydroxylation de la vitamine D est peu régulée. Les taux de 25(OH) D augmentent en fonction de l'apport en vitamine D, donc la mesure du taux plasmatique de 25(OH) D est le paramètre le plus fiable sur le profil en vitamine D du patient^{(45) (20)}.

Le temps de demi-vie de la 25(OH) D est de 15 à 30 jours⁽⁵⁷⁾.

I.3.4.4. Hydroxylation rénale

La 25[OH] D est transportée vers le rein au niveau du tubule proximal, où elle subit une deuxième hydroxylation sur le carbone 1, sous l'action de la 1- α -hydroxylase, aboutissant à la formation de la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25[OH] 2D] ou calcitriol. La 1,25[OH] 2D représente la forme active de la vitamine D qui est responsable de l'effet phosphocalcique et non phosphocalcique au niveau des tissus cibles grâce à sa liaison avec le VDR [Récepteur à la Vitamine D]. La demi-vie de la 1,25[OH] 2D est courte, de l'ordre de 4 heures^(56, 57).

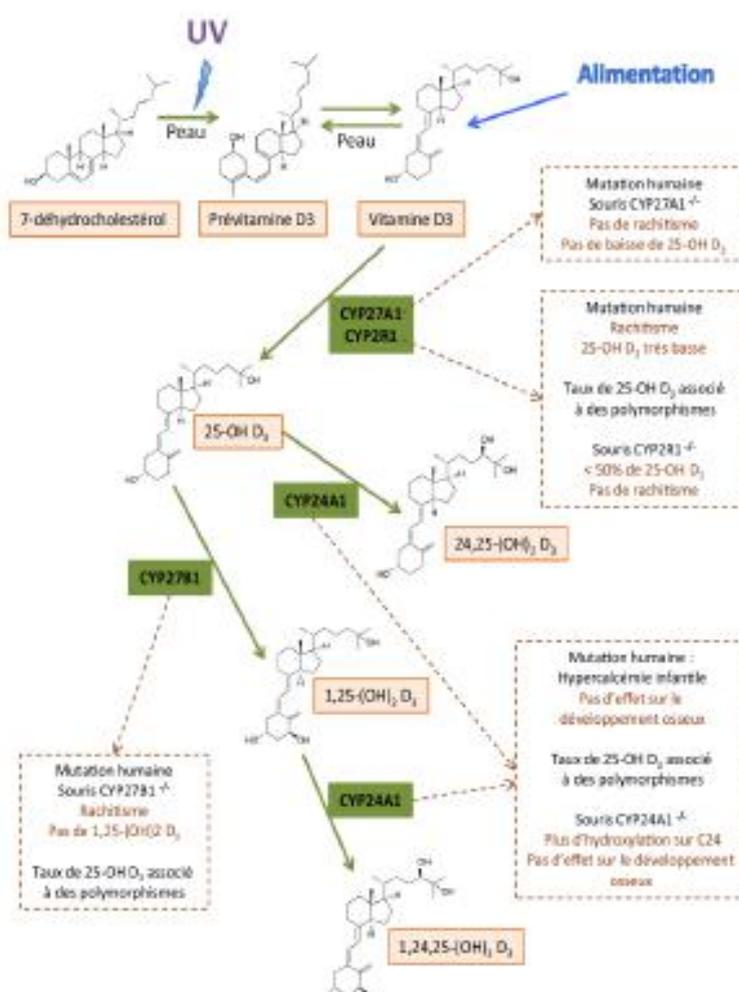


Source : Souberbielle J-C. Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. 2013;42(10):1343-50

Figure 4 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D

I.4. Catabolisme de la vitamine D

C'est une étape préliminaire de la phase d'élimination du métabolite inactif. La concentration du 1,25OH₂D dépend de son catabolisme par la 24-hydroxylase au niveau rénal dont le CYP24A1, qui est un catalyseur de la conversion de 1,25(OH)₂D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1,24,25(OH)₃D₃) en donnant un composé inactif qui est l'acide calcitroïque, ce métabolite inactif va subir une élimination biliaire. Cette 24-hydroxylase est en réalité ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D à l'échelle de l'organisme⁽²⁹⁾. [Figure5]



Source : Frederic Jehan..Actions classiques de la vitamine D : apport de la génétique humaine et des modèles de souris génétiquement modifiées .Biologie Aujourd'hui, 208 (1), 45-53 (2014). (58)

Figure 5 : Catabolisme de la vitamine D.

I.5. Synthèse extra-rénale et extra –hépatique de 1,25[OH] 2D

La production extrarénale de la 1,25(OH)₂ D₃ ont été identifiés dans des sites secondaire au niveau du pancréas, le cerveau, le placenta, la prostate, les ostéoblastes et les macrophages, les kératinocytes qui expriment aussi le CYP27B1 la parathormone [PTH] et le calcium ne sont pas responsables sur la régulation de l'activité de 1- α -hydroxylase extra-rénale mais très peu par la 1,25[OH] 2D, contrairement à la 1- α -hydroxylase rénale. En situation physiologique, la forme active ainsi formée n'atteint pas la circulation sanguine, son action est purement locale et n'a donc aucune influence sur le métabolisme du calcium^{(21, 28) (29)}.

I.6. Mécanismes de régulation du métabolisme

La régulation du métabolisme de la vitamine D₃ dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH ou parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires^(26, 29) [Figure 6].

I.6.1. Au niveau du foie

La concentration circulante de 25(OH) D₃ est peu régulée. En effet, plus la concentration de la vitamine D synthétisée ou ingérée est petite, plus la production de 25(OH) D₃ est importante^{(29) (59, 60)}.

Dans le foie, CYP27A1, impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires. On peut citer, entre PPAR α et γ , dont les ligands sont des acides gras polyinsaturés, HNF4 α activé par des réactions de phosphorylations et SHP, un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle^(26, 29, 61, 62).

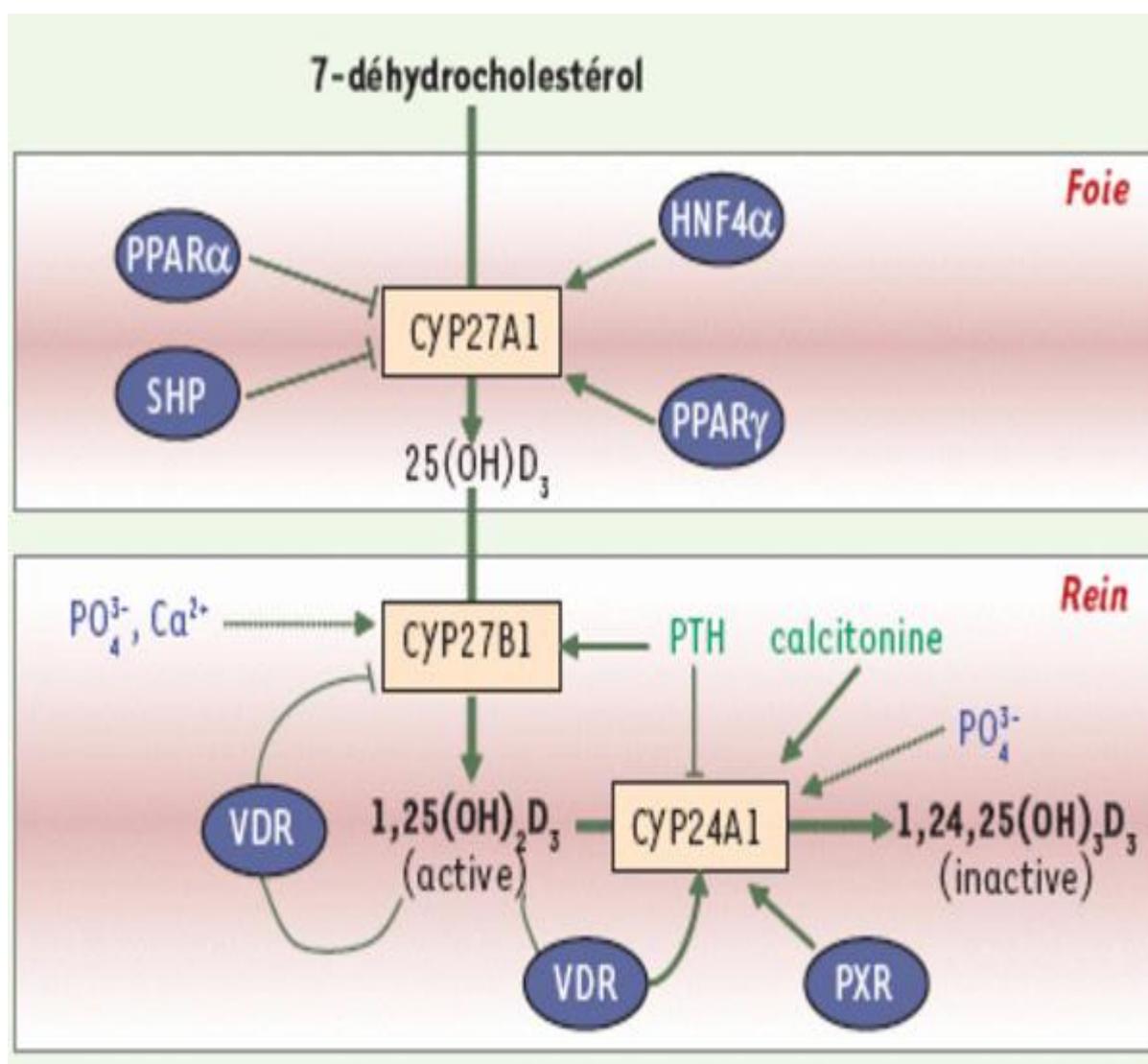
I.6.2. Au niveau du rein

La parathormone [PTH] est considérée comme la clé de la régulation positive pour stimuler la production de [OH] 1,25 2D au niveau rénal.

Le rein est responsable sur la production de l'hormone active (1,25(OH) D₃) par le CYP27B1, cette forme active est étroitement régulée. La sécrétion de la PTH par les glandes parathyroïdes est augmentée en cas hypocalcémie, cette activité est connue par contrôle positif, à l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25(OH) ₂D₃ inhibent la sécrétion de PTH, donc le taux du calcium , phosphate et la 1.25(OH) 2D3 agir directement sur la concentration circulante de l'hormone activé au niveau sanguin^{(29) (63) (26, 64)}.

Cependant, les mécanismes moléculaires sont mal connus. Le mécanisme d'autorégulation par la 1,25(OH) ₂D₃ sera développé ci-dessous. La PTH intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein)⁽⁶⁵⁾.

De nombreux autres facteurs comme l'IGF-I (insulin-like growth factor I), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le FGF 23 (fibroblastic growth factor 23) interviennent également dans la régulation de la CYP27B^{(66) (26, 63) (67)}.



Source : Tissandié E. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. médecine/sciences. 2006, Guéguen Y, Lobaccaro J-MA, Aigueperse;22(12):1095-100.

Figure 6 : Régulation du métabolisme de la vit D3 par les hormones ,les minéraux et les récepteur nucléaires.

Dans le foie, l'expression de la CYP27A1 est stimulée par les récepteurs nucléaires HNF4α (hepatic nuclear factor 4α) et PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) et inhibée par PPARα et SHP (small heterodimer partner). Dans le rein, la parathormone (PTH) est le régulateur positif principal de la CYP27B1, enzyme responsable de la production de la vitamine D₃ active. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

La 1,25(OH)₂ D₃, elle-même, via son interaction avec VDR (vitamin D receptor) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D₃. La CYP24A1 est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH. Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression⁽²⁹⁾.

I.7. Régulation du catabolisme

Le taux circulant en 1,25(OH)₂ D₃ est lié de son catabolisme, les dérivés de la vitamine D subissent une dégradation par des réactions d'oxydations au niveau de la chaîne latérale en C24 puis en C23. Ces réactions d'oxydations conduites à la perte de l'activité biologique⁽²⁹⁾.

La régulation du catabolisme dépend de la régulation de la 24-hydroxylase :

- La fixation de La 1,25[OH]₂ D₃ avec VDR, déclenche la transcription de la 24-hydroxylase.
- La PTH inhibe la production de la 24-hydroxylase, de façon opposée à son effet sur la 1- α -hydroxylase.
- La régulation positive par la calcitonine et le PXR⁽²⁹⁾.

La lyse de la vitamine D₃ se fait au niveau rénal par le CYP24A1.

Le taux de la PTH et les phosphates jouent un rôle d'un modulateur sur l'expression et l'activité de façon inverse par rapport à leur effet sur CYP27B1 [Figure 6].

Récemment des nouvelles recherches montrent qu'il existe une autre régulation s'effectue par la calcitonine sur l'expression du gène codant via le mécanisme de signalisation Ras-PAK zêta(c'est la protéine kinase C d'isoforme zêta)⁽⁶⁸⁾. Cependant, la régulation du gène codant pour l'enzyme 24-hydroxylase implique un facteur transcriptionnelle c'est le récepteur de la vit D₃ (VDR).

Ce récepteur est de nature protéique appartient à la famille des récepteurs nucléaires, la transcription est activé par certaines substances appeler ligands de natures hormonales ou molécules.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est responsable de la transcription du CYP24A1 par la fixation sur l'hétérodimère, ce dernier est formé par association du VDR et RXR (retinoic X receptor), au niveau du promoteur du gène codant, la reconnaissance des séquences de VDRE (vitamine D response element) s'effectue par le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis⁽⁶⁹⁾ [Figure 6].

L'inhibition de l'expression de CYP27B1 se réalisera de façon directe par VDR au niveau rénale. C'est le résultat de la liaison [VDR-RXR] avec bHLH qui est un facteur transcriptionnelle (basic-helix-loop-helix) interagie avec un site appelé la (boîte E) situé au niveau du promoteur de CYP27B1⁽⁷⁰⁾.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est capable de contrôler son propre catabolisme et sa propre synthèse et même exercer une régulation sur ces deux fonctions par le VDR. Dernièrement, ils ont trouvé que certains médicaments et xénobiotiques peuvent induire le gène codant CYP24A1 par leurs actions sur le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) qui s'interagira avec les séquences VDRE⁽⁷¹⁾. [Figure 7].

La prescription à longue durée des corticostéroïdes et des antiépileptique, anticonvulsivants permettent l'activation de PXR, ce qui provoque une diminution en taux de vitamine D et se voit chez les sujets épileptiques qui souffrent des carences en vit D ce qui nécessite une supplémentation en vit D pour compenser cette hypovitaminose⁽²⁹⁾.

I.8. Facteurs modifiant la biosynthèse et métabolisme de la vitamine D

La synthèse de la vitamine D est influencée par certains facteurs, on distingue :

I.8.1. Facteurs extrinsèques

- **La protection par les crèmes solaires**
 - L'écran total est un facteur protecteur de la peau contre les rayons solaires (UV) mais son effet peut empêcher la synthèse cutanée de la vit D jusqu'à 98%⁽⁷²⁾.
 - Les vêtements : ils peuvent couvrir le corps humain contre les rayons de soleil et forment une barrière mécanique qui diminue le taux de vit D synthétisé⁽⁷³⁾.
 - Plusieurs cas d'hypovitaminose D sévère observées chez les femmes voilées de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, la réalisation d'une enquête de prévalence de la carence en vitamine D permettrait d'évaluer le lien entre cette carence. Le risque

d'une hypovitaminose D sur le long terme est avant tout osseux, avec l'apparition insidieuse d'une fragilité osseuse pouvant conduire à une ostéoporose précoce. Une enquête de prévalence en région lyonnaise a inclus toutes les femmes de 18 à 49 ans portant le voile et des vêtements couvrants consultant en ambulatoire de novembre 2005 à mars 2006. Les médecins généralistes sont au cœur de cette problématique par une action ciblée de prévention par la supplémentation en vitamine D, puisque, contrairement aux autres vitamines, la quantité apportée par l'alimentation est très faible. Ils ont observé une prévalence de 99% avec 72,6% de femmes présentant une corrélation entre l'hypovitaminose D et des pathologies associées. Avec un seuil ≤ 30 nmol/L, inférieur de se seuil il apparaît une hyperparathyroïdie secondaire réactionnelle avec augmentation de la sécrétion du taux de PTH sérique, et par conséquent une diminution du capital osseux, la prévalence était de 82,5% de femmes dont 71% sont symptomatiques⁽⁷³⁾.

Le rôle des crèmes solaires vis-à-vis des rayons UVB s'avère défavorable à la production de la vitamine D et se traduit par une concentration plasmatique basse.

- **La latitude et la saison**

Au cours de la saison d'hiver et l'automne les rayons UVB deviennent insuffisantes pour assurer les besoins quotidiennes de la peau qui lui permettre de synthétiser la vit D et les individus s'exposent peu aux rayons, ce qui influence la synthèse de la prévit en créant des carence en vit D au cours hiver⁽⁷⁴⁾.

Le soleil est reconnue comme une source principale de vitamine D pour assurer les besoins des humains ; les rayons d'une longueur d'onde comprise entre 290-315nm, capable de stimuler une photolyse de la 7-déhydrocholestérol au niveau cutanée de la prévit D3 qui à son tour est converti par un mécanisme thermique⁽⁷⁴⁾.

On conclue que le type de saison et la latitude peuvent influencer à la fois quantitativement et qualitativement le rayonnement se qui diminue la synthèse de la vitamine D3 dans la peau. Ces résultats quantifient l'influence dramatique des changements dans le rayonnement UVB solaire sur la synthèse cutanée de vitamine D3 et indiquent l'intérêt au cours de laquelle la supplémentation alimentaire de la vitamine peut être souhaitable⁽⁷⁴⁾.

- **L'ensoleillement**

Le taux de la vitamine D produit au niveau cutané est aussi en fonction de l'heure d'exposition au soleil après un temps assez long passé à l'intérieur des bureaux ou des maisons va diminuer l'effet bénéfique de l'exposition au soleil pour le maintien du niveau de vit D synthétisée par la peau. Pour assurer des apports en vitamine D correctes, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 h 00 et 15 h 00 au printemps, été et automne. Une étude conduite chez 15 sujets a montré que l'exposition sous une véranda de 30 minutes par jour pendant 4 semaines permettait d'augmenter les concentrations de vitamine D de 7,4 ng/ml comparativement à ceux qui étaient exposés 0 ou 15 minutes/j^(3, 57, 75).

- **Les molécules iatrogènes**

La concentration sérique en 25OHD peut être réduite par l'utilisation de certains médicaments comme les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, la rifampicine et la cholestyramine qui affectent le métabolisme et la biodisponibilité de la vitamine D.⁽³⁾

I.8.2. Facteurs intrinsèques

- **L'âge**

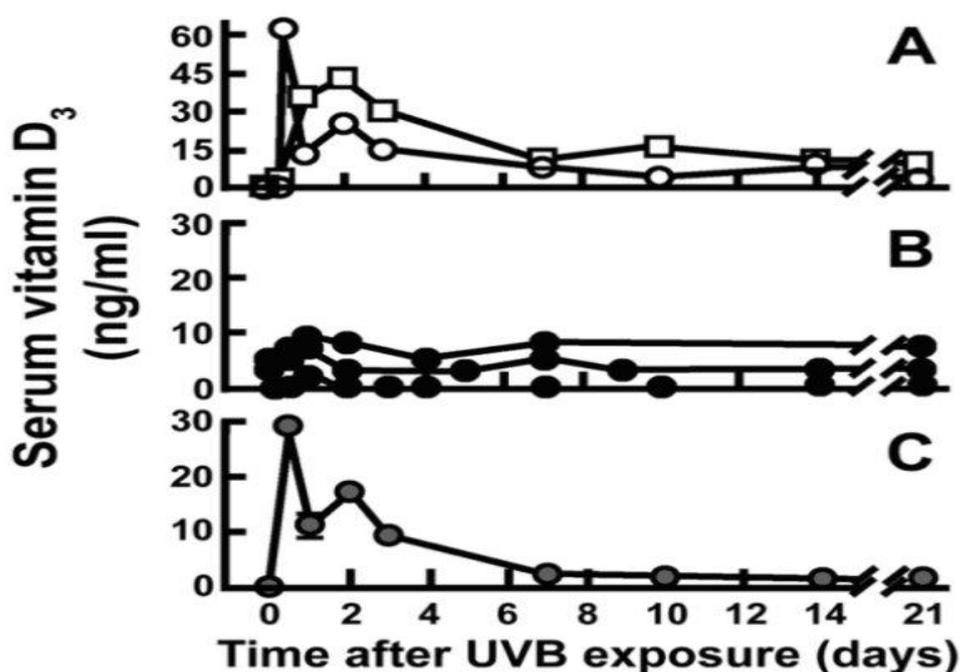
La production de vit amine D est inversement proportionnelle avec l'âge, la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D diminue avec le vieillissement.

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans⁽³⁾.

- L'hyperpigmentation cutanée

Certaines études ont montré que le taux de la vitD3 par une peau claire est augmenté après un temps d'exposition de 10 minutes contrairement pour une peau sombre le taux de vitD3 synthétisée est moins important ⁽³⁾. La mélanine est un pigment naturel permet de colorer la peau et joue un rôle protecteur contre les rayons solaire avec l'absorption de hautes intensités de rayons UV qui vont atteindre les cellules de l'épiderme et par conséquence diminution du taux de la vit D3⁽⁸⁾.

On conclut, qu'une hyperpigmentation de la peau signifie sa richesse en mélanine qui va inhiber la synthèse de la vitD3 au niveau des couches basales et épineuses et par la suite va affecter sa production cutanée par rapport à une pigmentation claire qui est plus importante. de nombreuses études ont prouvé cette hypothèse ⁽⁷⁶⁾[Figure7].



Source: Clemens T. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. The Lancet. 1982;319(8263):74-6.

Figure 7 : Evolution de la vit D3 en fonction de temps après l'exposition de 3 groupes sous les rayons UVB.

- **Le poids, indice de masse corporelle et quantité de masse grasse**

Le poids à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, affecte également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse ; il existe une corrélation inverse entre les taux de vitamine D et la quantité de masse grasse dans le corps⁽³⁾.

- **Les maladies congénitales et acquises**

Certaines mutations génétiques affectant le VDR et/ ou la 1- α -hydroxylase et peuvent causer des résistances à la vitamine D et donnent une baisse ou absence de synthèse de la 1,25(OH)₂D au niveau rénal⁽⁷⁷⁾.

- **Les hépatopathies influencent le métabolisme hépatique de la vitamine D**

Les maladies hépatiques chronique perturbent le métabolisme hépatique de la vit D ce qui est montré par une baisse de la concentration de la forme active 25[OH] D⁽²¹⁾.

- **Les néphropathies influencent le métabolisme rénal de la vitamine D :**

Les atteintes rénales peuvent baisser le taux de la 1,25OHD plasmatique et engendrent la fuite du complexe [25OHD-DBP] qui est une protéine porteuse spécifique de la vit D⁽²¹⁾. Ce qui expose l'insuffisance rénal chronique à une complication qui est l'ostéodystrophie rénale⁽²¹⁾.

CHAPITRE II

Le rôle biologique de la vitamine D

I. Rôle biologique de la vitamine D

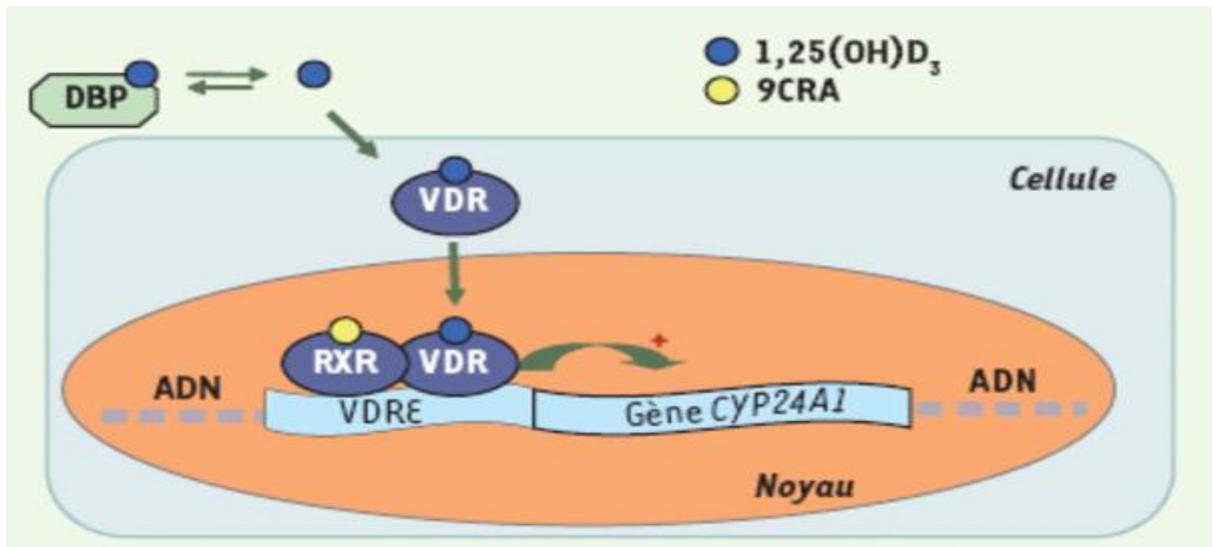
L'action principale de la vit D s'effectue par la forme active 1,25(OH) D₃ appelée calcitriol, elle exerce des effets génomiques et non génomiques par une double fonction autocrine et endocrine.

- **La voie génomique**

La régulation directe de la phase de transcription de certains gènes (comme le gène du CYP24A1...) est effectuée par des récepteurs spécifiques de la vit D appelé VDR il intervient même dans la phase du rétrocontrôle négatif avec une inhibition directe de la transcription de certains gènes comme ceux de la parathormone [PTH]. La 25OHD pénètre dans ces tissus où ils seront hydroxylée en 1,25(OH) 2D quine et agir localement, (l'excès de la vit D mère sera métabolisé en composé inactif). Dans la cellule, la 1,25(OH) 2D se fixe au niveau du VDR au dans le cytosol. Le complexe VDR-1,25(OH) 2D va subir une phosphorylation puis il est dirigé vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH) 2D se lie au niveau du promoteur de l'ADN sur des sites spécifiques connus par les éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), proches de gènes dont l'expression est, ainsi, soit activée, soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines⁽²¹⁾.

- **La voie non génomique**

Elle présente la phase de régulation métabolique des seconds messagers intracellulaire. Comme les GMPc guanosine monophosphate cyclic, phosphoinositide, la forme active de la vit D se lie à des VDR au niveau de la membrane activant la transduction de certains signaux ex : les influx de [Ca], la sécrétion du Ca à partie des réserves intracellulaires, l'activation des protéines kinases C et D (PKD, PKC), Mitogen Activated Protein (MAP) et des RAF kinase⁽²¹⁾.



Source : Tissandié E. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. médecine/sciences. 2006, Guéguen Y, Lobaccaro J-MA, Aigueperse;22(12):1095-100.

Figure 8 : Mécanisme action du calcitriol au sein de la cellule ⁽²⁹⁾.

- **L'action « endocrine » et « autocrine » :**

La vit D possède une double fonction « autocrine et endocrine » :

- L'action **endocrine** exprime le rôle principal de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique au niveau rénal, parathyroïdien et intestinal.
- L'action **autocrine** exprime la présence du VDR et la 1- α -hydroxylase dans les différents tissus où il va subir un rôle non phosphocalcique au niveau de l'étape de différenciation, prolifération cellulaire, apoptose et angiogénèse.

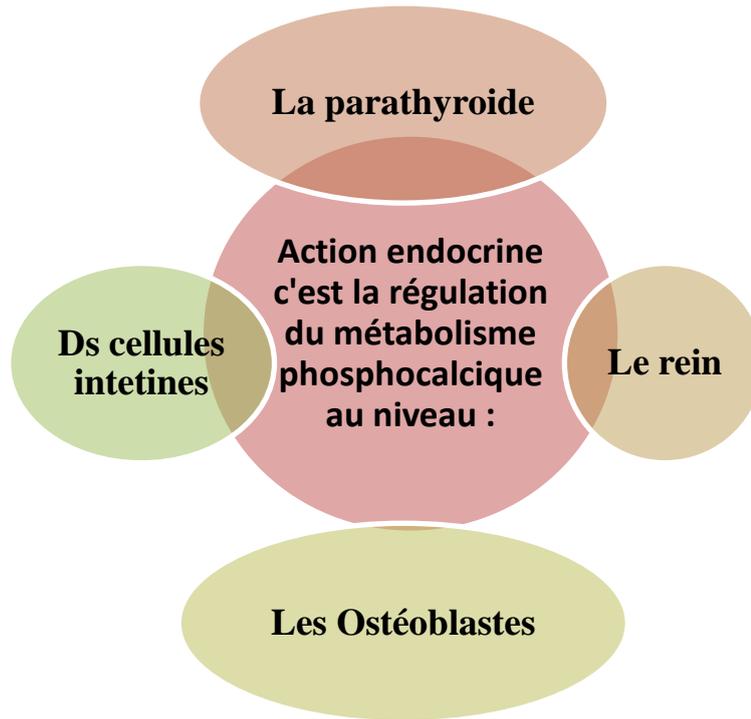


Figure 9: Action endocrine

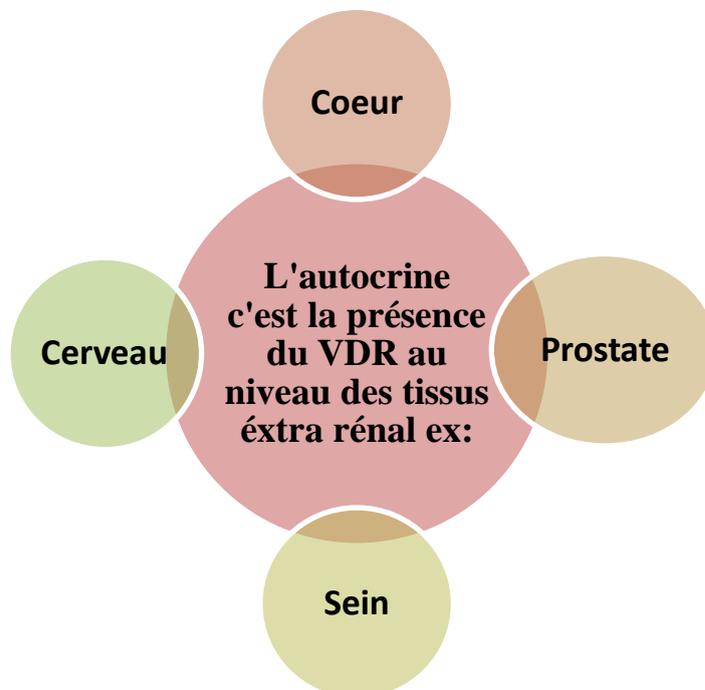


Figure 10 : Action autocrine

I.1. Effets « classiques » de la vitamine D

Le rôle le mieux connu de la 1,25(OH)₂ D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore⁽⁵⁴⁾.

I.1.1. Au niveau des cellules intestinales

La 1,25(OH)₂ D intervient dans la synthèse de la protéine TRPV6 (cette dernière crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée de calcium vers l'intérieur), et de la calbindine 9K (qui est le calcium intra entérocytaire) et de la protéine NPT2b (qui est un Co-transporteur sodium phosphate permettant la pénétration de phosphate dans l'entérocyte). dans le cas d'apports calciques ou phosphorés insuffisants ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies.) ce processus actif devient primordiale pour assurer les besoins , qui est signifié l'augmentation de la concentration plasmatique de 1,25(OH)₂ D⁽²¹⁾.

Il permet aussi d'augmenter significativement la concentration de calcium et de phosphore absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ces processus contribuent à la formation d'un milieu minéral optimal nécessaire pour les tissus osseux permettant la minéralisation osseuse.

I.1.2. Au niveau de la parathyroïde

La glande parathyroïdienne participe aussi au maintien du taux sanguin de la calcémie et du phosphore afin d'assurer une minéralisation osseuse efficace. La parathyroïde possède des récepteurs de calcium , en cas de diminution de la calcémie ,il y aura une activation de sécrétion de la PTH qui prend le rôle d'augmenter la synthèse de 1,25(OH)₂ D par voie directe sur la 1- α - hydroxylase au niveau rénal et les ostéoblastes⁽²¹⁾.

La 1,25(OH)₂ D exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH par la parathyroïde, limitant ainsi l'hyperplasie parathyroïdienne en cas d'hyperparathyroïdie⁽⁵⁴⁾.

I.1.3. Au niveau de l'os

Les carences sévères en vit D peuvent donner des conséquences pathologiques au niveau osseux, qu'elles ont été traduit par un défaut de minéralisation donnant des rachitismes chez les enfants et des ostéomalacies chez les adultes. En cas de carence

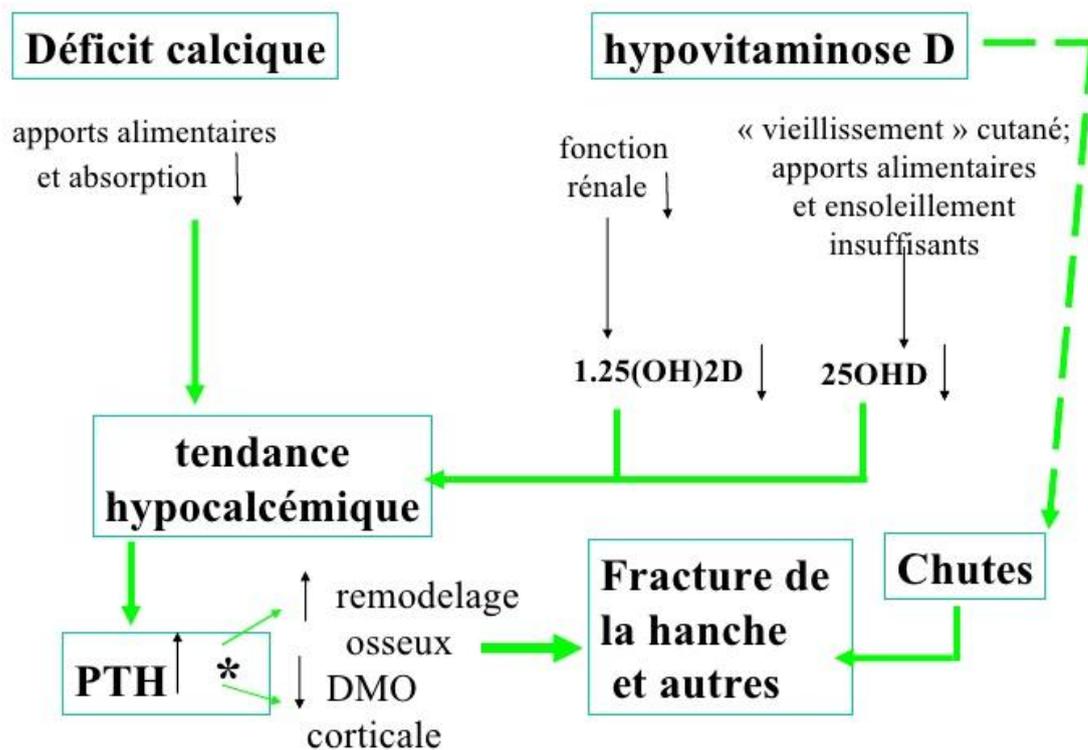
moins importante elle n'affecte pas la minéralisation, mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit induit une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé. Dans les ostéoblastes, la 1,25(OH) 2D stimule la production de RANKL, cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes⁽²¹⁾.

Plusieurs travaux prouvant l'existence d'un lien entre les défauts d'apports en vit D et la densité minérale osseuse et le bénéfice de la supplémentation de la vitamine D et le calcium chez les sujets carencés par des études randomisées, en double insu contre placebo. Montrant que la supplémentation en vitamine D par voie orale entre 700 et 800 UI/j réduisant le risque de fracture de la hanche et de toute fracture non vertébrale chez les personnes âgées une dose orale de vitamine D de 400 UI / j n'est pas suffisante pour prévenir les fractures⁽⁷⁸⁾.

Des études de méta -analyse ont cherché de savoir si la supplémentation en calcium peut réduire les fractures ostéoporotiques. A fin d'inclure tous les essais randomisés dans lesquels le calcium, ou le complexe (calcium - vitamine D), qui a été utilisé pour prévenir la fracture et la perte osseuse ostéoporotique⁽⁷⁹⁾.

Selon Tang ; la supplémentation en vit D contribue à une réduction de 12% du risque des fractures de tous types et le risque de la perte osseuse était diminué de 0.54% à la hanche et de 1.19 % au niveau de la colonne vertébrale avec amélioration de l'état de la densité minérale osseuse. L'effet du traitement était meilleur avec des doses de calcium supérieurs de 1200 mg et avec des doses de vitamine D supérieurs de 800⁽⁷⁹⁾.

Pour un effet thérapeutique optimal, ils ont recommandé des doses minimales de 1200 mg de calcium et 800 UI en vitamine D (pour une supplémentation en calcium et vitamine D combinés)⁽⁷⁹⁾.



Source : Souberbielle J-C. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Revue francophone des laboratoires. 2009;2009(414):31-9.

Figure 11 : Effets de l'hypovitaminose D associée à une carence en calcium.

I.1.4. Au niveau de la protéine kinase C

La protéine kinase peut intervenir dans la stimulation de l'augmentation des réserves calciques intra cellulaires qui sont essentiels pour la contraction musculaires⁽²¹⁾. Selon Capiati ; le traitement des cellules musculaires squelettiques avec de la 1alpha, 25-dihydroxy-vitamine D₃ déclenche une augmentation rapide et soutenue du calcium cytosolique, qui dépend de la mobilisation des réserves de calcium intra et extracellulaires. Ils ont récemment montré que dans ces cellules, 25 (OH) 2D₃ active et transloque PKC (protéine C kinase) alpha à la membrane, ce qui suggère que cette isozyme est responsable de la modulation du pool calcique intra cellulaire⁽⁸⁰⁾.

I.2. Effets « non classiques » de la vitamine D

La répartition géographique de l'incidence du rachitisme chez les enfants et le problème de l'exacerbation de l'ostéomalacie chez les adultes est bien connue. Mais le statut de la vit D qui joue un rôle potentiel dans plusieurs pathologies reste méconnue, ces pathologies sont plus fréquentes dans les pays faiblement ensoleillés. Une étude écologique similaire a été adoptée par certains chercheurs pour un certain nombre de maladies auto-immunes : DT1, sclérose en plaques ou d'autres : HTA, cardiopathie et cancers. « L'hypothèse qui se pose c'est que cette carence en vitamine D pourrait être la principale responsable incriminée dans la genèse de ces maladies⁽⁸¹⁾.

La vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques, [Figure 4] telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération. La mise en évidence de ces nouvelles propriétés a initié, de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiant dans le traitement des maladies. Parmi les analogues de la vitamine D, on peut citer, par exemple, le calcipotriène utilisé dans le traitement du psoriasis. Enfin, il faut également noter que la 24,25(OH) 2D₃, un métabolite, aurait un rôle dans la croissance, le développement et la réparation des os⁽²⁹⁾.

I.2.1 Vitamine D et la fonction musculaire

Des études ont montré à partir de la biopsie des cellules musculaires que l'expression du VDR de la vitamine D diminuait en fonction de l'âge sans connaître le lien entre cette diminution du VDR et les taux de vit D, cette carence en vit D au niveau musculaire provoque une réduction de l'activité physique⁽³⁾.

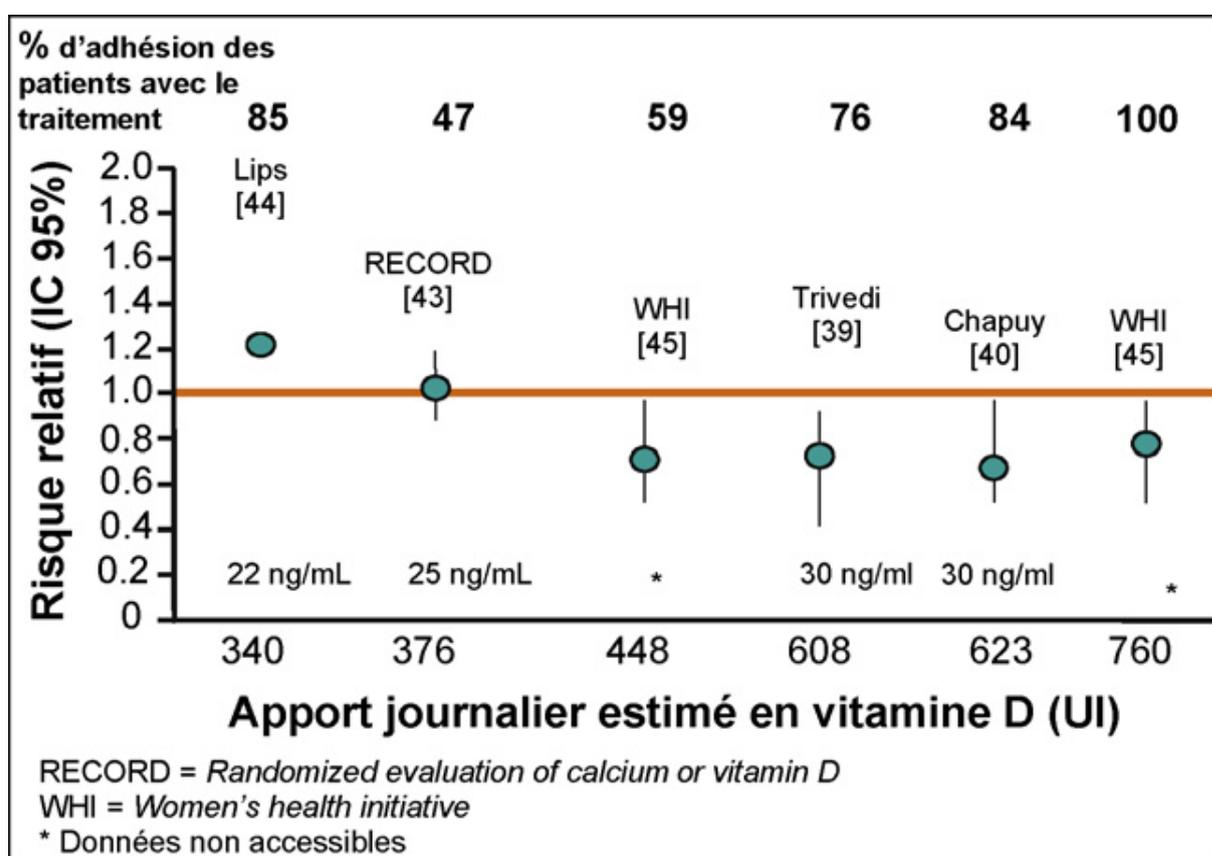
- **La douleur et faiblesse musculaires**

Des études épidémiologiques d'observation ont montré une relation significative très remarquable entre les douleurs et les faiblesses musculaires, la sarcopénie et les concentrations sériques basses de 25OHD, en particulier chez les sujets âgés. Mais ça n'exprime pas qu'il existe un lien de causalité entre l'apparition de ses pathologies et le déficit en 25OHD. Cependant, des études interventionnelles ont montré que la correction des carence chez les sujets âgés par une supplémentation en vit D peut améliorer les performances musculaires et l'état général et diminuer le risque relatif de chutes ce qui explique en partie la diminution du risque des fractures⁽²¹⁾.

- **L'antifracturaire**

Son efficacité antifracturaire est montrée dans une étude prospective conduite chez 986 femmes âgées en moyenne de 75 ans, l'existence d'une relation significative du risque de fracture, chez les femmes qui ont présenté un taux sérique de 25OHD inférieure à 20 ng/ml ou (50 nmol/L) ^(3, 21).

Dans une autre étude de méta-analyse Cochrane, ils ont testé l'effet de la vitamine D seule versus placebo et la vitamine D associée au calcium versus calcium. Ils ont trouvé que le calcium seul n'a pas montré son efficacité dans l'amélioration d'état du patient et la réduction du risque de fracture contrairement ; l'association de 700 à 800 unités de vitamine D à 1 000 mg de calcium versus placebo contribuant à une diminution remarquable du risque de fracture de hanche et des fractures non vertébrales⁽³⁾.



Source : Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. La Presse Médicale. 2009;38(1):43-54

Figure 12 : Effet antifracturaire non vertébrale de la vitamine D

I.2.2. Vitamine D et cancer

La carence en vitamine D participe au risque de survenue des cancers qui sont plus fréquents dans les pays du Nord que dans ceux du Sud. L'exposition importante aux

UVB entraîne une plus forte photosynthèse de vitamine jouant un rôle protecteur contre le développement de certains cancers, dans une même étude en France et aux Etats-Unis, les chercheurs ont remarqué une augmentation de l'incidence du cancer et nombre élevé de mortalité par cancers dépend de latitude et le gradient Nord-Sud. Tout cancer retrouve une association statistiquement significative avec hypovitaminose D tant pour l'incidence que pour la mortalité en France et aux États-Unis⁽⁸²⁾.

Des études cas –témoin observationnelles et /ou des études prospectives de cohorte montrent que les patients qui avaient des taux élevés de 25(OH) D, présentant un risque minime de cancers : (colorectaux, prostate, pancréas et poumon). L'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est liée à la présence des récepteurs VDR de la 1,25(OH) 2D, qui assurent la régulation d'un certain nombre de gènes responsables de la stimulation et du contrôle de la prolifération cellulaire, et inhibent l'angiogenèse, induisant la programmation de l'apoptose des cellules tumorales⁽²¹⁾.

I.2.3. Vitamine D et le système cardiovasculaire

L'association entre la vitamine D et le risque cardiovasculaire est bien défini dans diverses études portant sur des populations différentes et des groupes vivants dans des conditions différentes. Le nombre croissant d'études expérimentales ne permet pas de comprendre parfaitement les différents mécanismes d'une telle association. Cependant par des biopsies au niveau des cellules du système cardiovasculaire, ils ont trouvé que le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes. Des études suggèrent qu'une carence en vitamine D peut altérer le système cardiovasculaire. Il existe un lien significatif entre une concentration basse de vitamine D et une élévation de la tension artérielle. Dans l'essai WHI (Women's health initiative) conduit chez 36 282 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, randomisées pour recevoir une supplémentation en calcium (1 000 mg) et 400 UI de vit D3 ou le placebo. Au cours d'un suivi moyen de 7 ans, la supplémentation en calcium et en vitamine D n'est pas associée à une augmentation ou une diminution du risque cardiovasculaire⁽³⁾.

Selon Krause ; une exposition à des rayonnements UVB ou la supplémentation de vitamine D pouvait diminuer significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus⁽⁸³⁾.

Son effet par la 1,25OH₂D sur la régulation du système rénine- angiotensine, avec le contrôle de l'expression génétique de la rénine peut diminuer la pression artérielle élevée ⁽⁸⁴⁾.

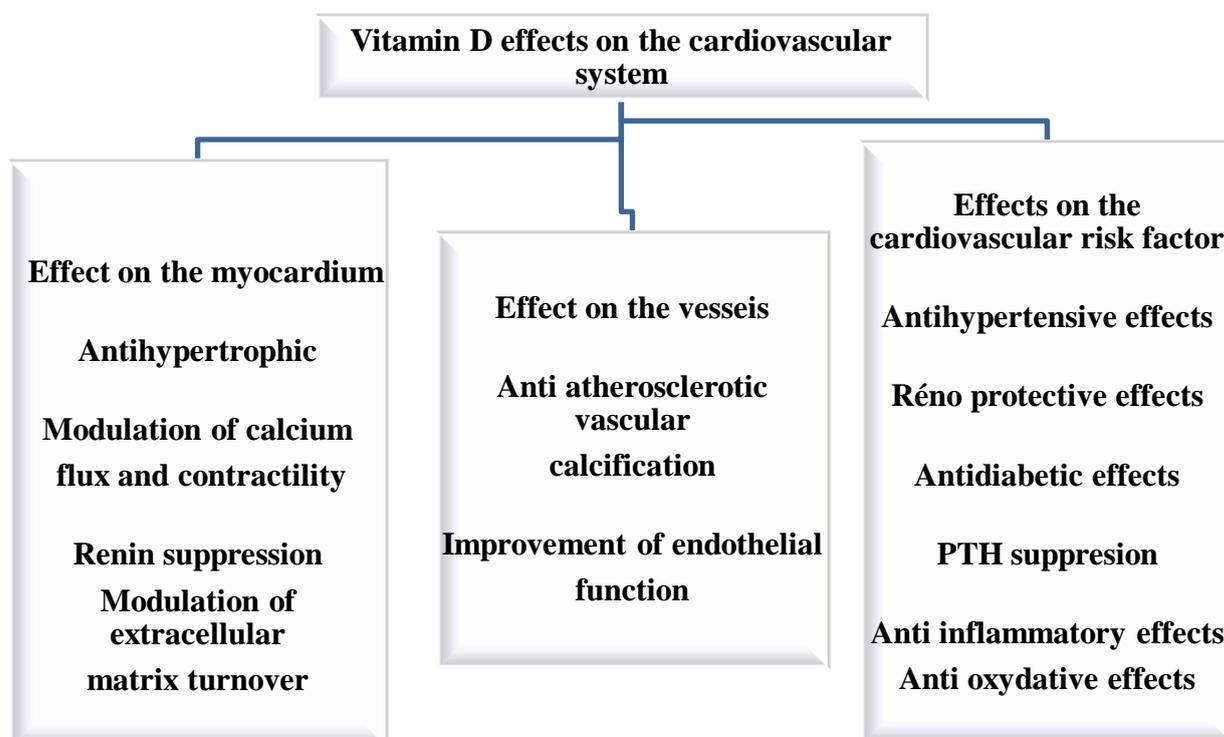


Figure 13 : Effet de la vitamine D au niveau du système cardiovasculaire.

I.2.4. Vitamine D et système neurologique

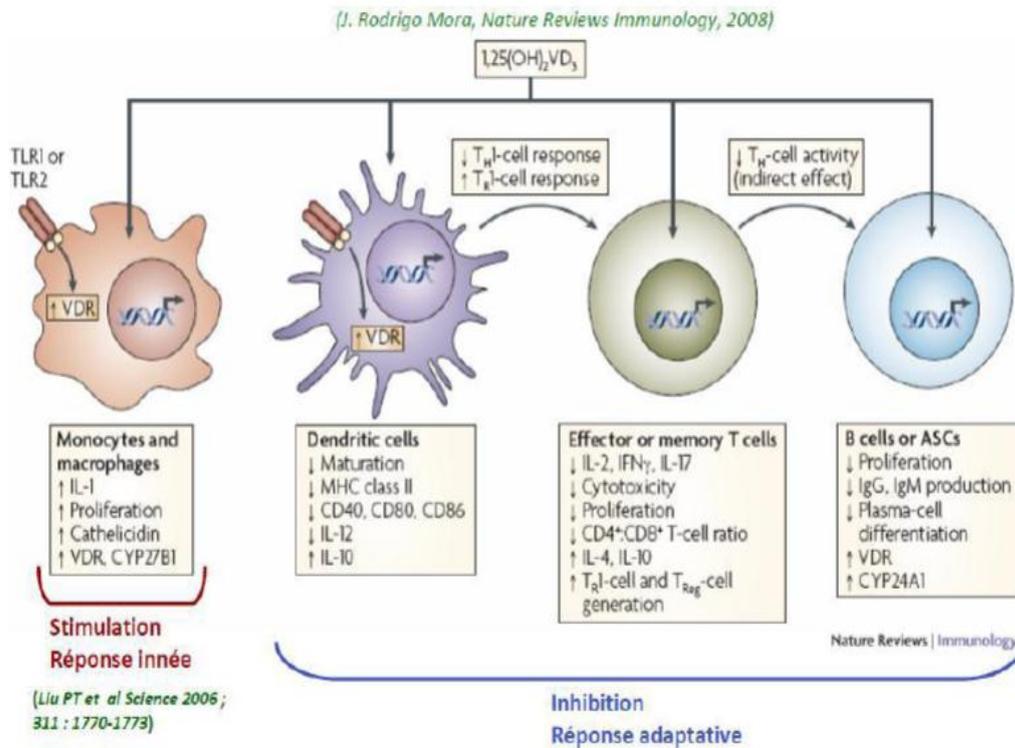
Le déficit en vitamine D est associé au risque de développer des maladies neurologique (ex : sclérose en plaque) mais aussi à un risque d'avoir plus de poussées et plus de plaques. L'incidence des troubles cognitifs est plus importante chez les sujets âgés déficitaires en vitamine D. Cette hypovitaminose est considérée comme un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les lésions vasculaires carotidiennes sont plus fréquents et plus graves chez les sujets carencés vitamine D. Le déficit en vitamine D est un facteur de risque de développer une maladie de Parkinson et l'abaissement du taux est aussi corrélé à des formes plus sévères. Pour chacune des maladies neurologiques présentées, les polymorphismes géniques qui peuvent altérer le métabolisme de la vitamine D sont aussi associés à une incidence accrue ou un moins bon pronostic de la maladie ⁽⁸⁵⁾.

Malgré le lien entre le risque de développer une maladie neurologique et le déficit en vitamine D, à ce jour l'intérêt en thérapeutique neurologique de la supplémentation n'est pas démontré⁽⁸⁵⁾.

I.2.5. Vitamine D et le système immunitaire

Depuis quelques années, les cliniciens sont sensibilisés au caractère pandémique du statut vitaminique D suboptimal. Parallèlement, les effets extra-osseux sont de mieux en mieux documentés, notamment ses effets sur l'immunité. d'une part, les actions de la vitamine D sur les cellules dendritiques myéloïdes, les lymphocytes T et B, ainsi que sur la synthèse des peptides antimicrobiens et la voie de l'autophagie, et d'autre part, les effets bénéfiques potentiels qui en découlent dans les maladies auto-immunes et inflammatoires⁽⁸⁶⁾.

La présence du VDR et la 1-alpha-hydroxylase dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Les études montrent que la 1,25(OH) 2D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins d'encéphalomyélite (modèle de la sclérose en plaques), de lupus de polyarthrite rhumatoïde, de diabète de type 1. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF-1 et d'IL4 et nécessite la présence de calcium. Ces résultats sont cohérents avec de nombreuses études épidémiologiques montrant une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes et des faibles apports en vitamine D. Concernant l'immunité innée, on sait maintenant que les macrophages présentent aussi des récepteurs spécifiques pour la vitamine D (VDR)⁽²¹⁾.



Source : Mora, J. R., et al. (2008). "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage." *Nature Reviews Immunology* 8(9): 685.

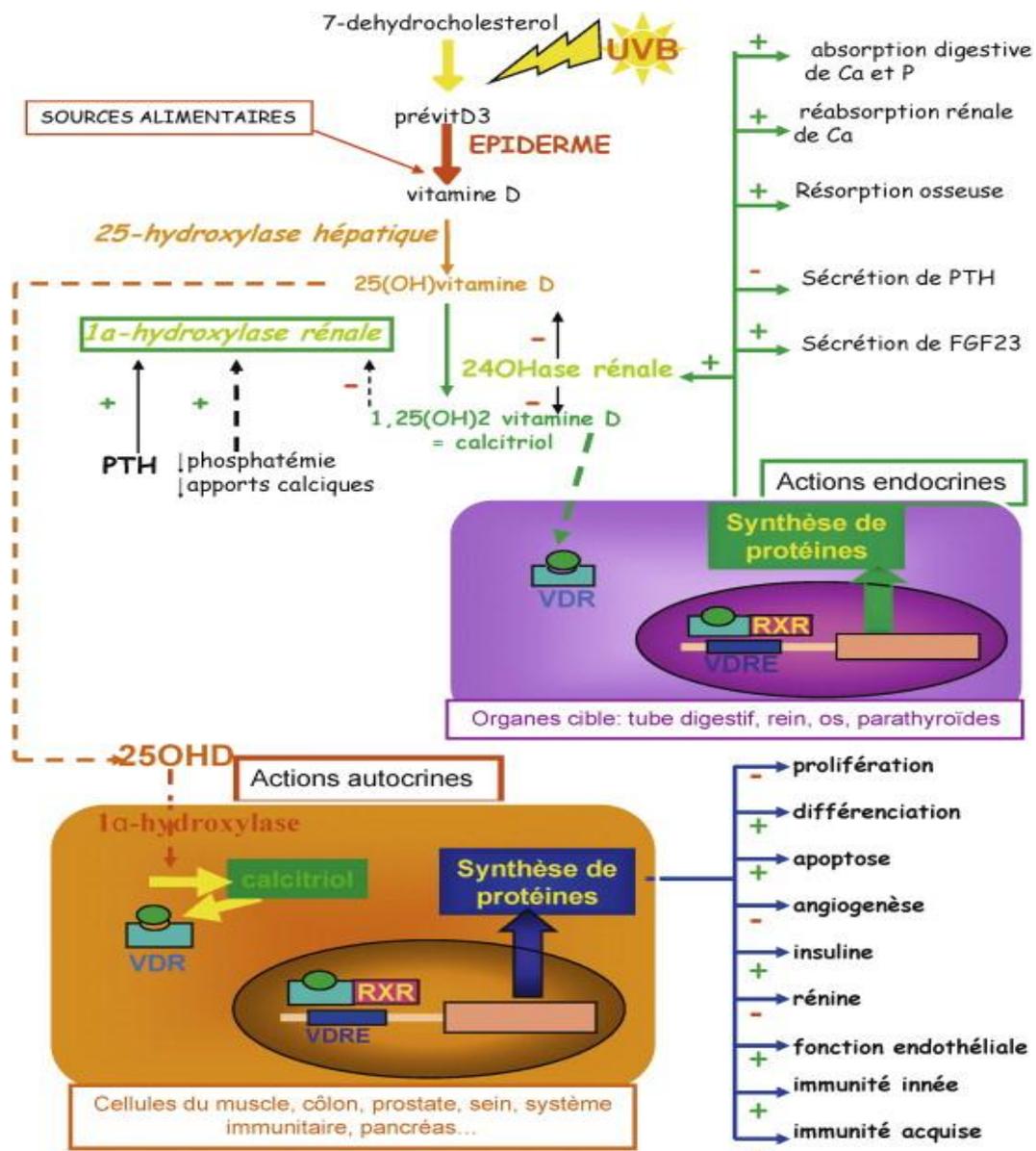
Figure 14: Mécanisme d'action de la vitamine D sur le système immunitaire

I.2.6. Vitamine D et vaccins

Quelques études observationnelles suggèrent que le déficit en vitamine D pourrait diminuer la réponse vaccinale. Une étude interventionnelle contre placebo de supplémentation en vitamine D a montré une légère supériorité des taux d'IgG antitoxine tétanique, ainsi qu'une corrélation entre ces taux et l'augmentation de la concentration de 25(OH) D dans le groupe des sujets recevant la vitamine D⁽⁸⁷⁾.

I.2.7. Vitamine D et risque de mortalité

Une étude méta analyse avec des essais randomisés consistant à contrôler le statut de la vitamine D pour une population de 57311 patients , a suggéré qu'un apport Journalière entre 300 et 2000 UI/j peut diminuer le risque de mortalité cette relation significative montre qu'ils existent des reflets de mauvaise santé et de risque d'institutionnalisation⁽³⁾.



Source : Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle J-C. Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. Journal des maladies vasculaires. 2010;35(4):235-41

Figure 15 : Effets classique et non classique de la vitamine D via son récepteur VDR.

II. Hypovitaminose D

II.1. Définition

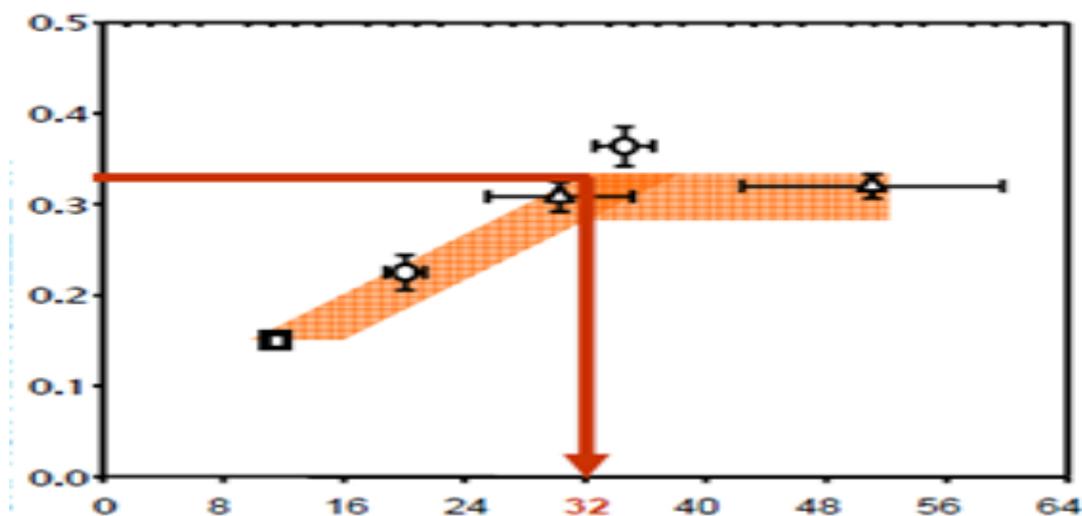
Plusieurs études avancées de recherche dans le lien entre hypovitaminose et ses conséquences ont évalué la prévalence de l'insuffisance en vitamine D, mais parmi les difficultés qu'ils rencontrent dans l'analyse et l'interprétation des résultats dépendent

principalement sur la façon de définir cette carence envisagée dans trois concentrations sériques⁽³⁾ :

- La présence d'une hyperparathyroïdie secondaire suite à une diminution du taux plasmatique de 25(OH) D.
- L'augmentation de la concentration du PTH.
- L'apparition de certains signes cliniques comme le rachitisme chez les enfants, l'ostéoporose chez les adultes et les maladies rhumatoïdes⁽³⁾.

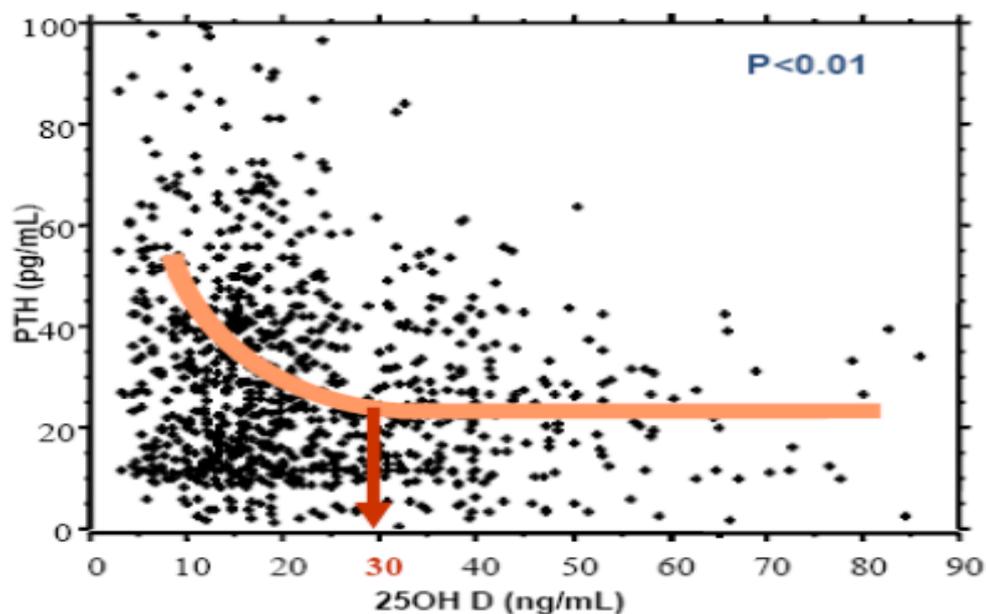
L'évaluation du statut de la vit D est effectuée par la mesure du taux plasmatique de la 25(OH) D qui est le moyen le plus spécifique qui permet d'évaluer les réserves de cette hormone. Les valeurs efficaces pour le bon maintien osseux et extra osseux sont situées entre 30 et 70 ng/ml ou 75-150 nmol/l.

Qui permettent de prévenir certaines maladies osseuses et assurent le bon fonctionnement de la vit D⁽³⁾⁽²¹⁾.



Source: Heaney, R.P, Calcium absorption varies within the reference range for serum 25- hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr, 2003. 22.

Figure 16: Absorption efficace du calcium à partir des concentrations de 32ng/ml.



Source : Benhamou C-L. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. 2011, 673.

Figure 17: Augmentation du taux de PTH en dessous de 30 ng/ml de 25OHD D.

Tableau 3 : Les valeurs des taux plasmatiques de la 25(OH) D

La définition	Vitamine D en ng/ml	Vitamine D en nmol/l
Carence sévère	<10	<25
Le déficit en vit D	10-19	25-50
L'insuffisance en vit D	20-29	50-75
Les normes	30-70	75-150

Source: Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. 96(7): p. 1911-1930.

Le dosage des concentrations de 25-hydroxyvitamine D dans le sang est un outil technique fondamental pour l'évaluation des réserves en vitamine D et la surveillance des traitements par cette vitamine. Le dosage de 25OHD doit être considéré comme un dosage de routine. Puisque c'est le paramètre le plus sensible pour évaluer les réserves de la vitamine D, aussi il est relativement facile à pratiquer et est disponible dans de nombreux laboratoires. Contrairement à la 1,25 (OH) D qui est un peu spécifique et ça se voit dans les cas d'insuffisance en vit D dont les concentrations de la forme active et

se manifestent basse, élevée, normal et par conséquent peuvent nous orienter vers des fausse diagnostic⁽⁸⁸⁾.

II.2. Epidémiologie

La prévalence de l'hypovitaminose D

Les fréquences des carence en vit D dans les différents populations mondiales pose un problème de santé publique elle était montré par plusieurs études épidémiologiques soit en fonction de la variété latitudinale ou saisonnière. Actuellement es carence en vit D ne se limitent pas sur les populations qui s'exposent faiblement au soleil comme les pays du nord qui sont été considérés à haute risque de développer les déficits en vit D. Mais dernièrement ils ont montré que même les pays ensoleillé de l'Afrique ou l'Amérique de centre (les pays tropicaux ou subtropicaux), ils peuvent aussi développer ces carence en 25OHD ,ce qui incrimine l'hyperpigmentation de ses peuples ou la mal nutrition ou les habilles couvrant souvent des vêtements couvrants ^(75, 89).

EN1995, une étude épidémiologique européenne sur le statut de la vit D chez un nombre de patient âgés entre 71-76 ans montre que cette population souffre d'un déficit en vit D <12ng/ml chez 36% des hommes et 47% des femmes ⁽⁹⁰⁾.

En 1997 ,une étude française sur 20 ville chez une population mixte homme et femme âgés de 20ans et 60ans montre que 14% de la population générale présente un taux de vit D<30nmol/l et 54.8% <60nmol/l ⁽⁹¹⁾.

En 2006-2007, une étude national de Nutrition Santé a été réalisé chez la population adulte en France métropolitaine permettre d'évaluer le profil vitaminique D pour 1587 adulte qui ne sont pas supplémenté en vit D. Dernièrement, ils ont retrouvé que 36,7% des adultes souffraient d'un risque de carence en 25OHD entre 10-20ng/ml et 4.4% des adultes souffraient d'une carence modérée entre 5 et 10 ng/ml et une prévalence d'une carence sévère <5 ng/ml étaient presque nulle. Le taux moyen en vit D était de 23ng/ml. Enfin ils ont conclue que la prévalence de l'hypovitaminose D chez cette population était très élevée de l'ordre de 80% selon la définition des GRIO^{(92) (93)}.

En 2015, en France une étude épidémiologique prospective pour évaluer la prévalence et les facteurs de risque de l'insuffisance en vitamine D chez une population de 297 patients adultes sains âgés de 18à65ans dans le nord de la France .cette étude a révélé une hypovitaminose D sévère avec 92.3% de la population totale <30ng/ml dont 75.1%

des adultes présentent une carence en vit D $< 20 \text{ ng/ml}$ et 27.9% de la population souffrent d'un déficit sévère $< 10 \text{ ng/ml}$ ⁽⁹⁴⁾.

En Europe une autre étude cohorte était faite sur une population de 8532 femmes ménopausées, a révélé que la majorité de la population présente un taux sérique de 25OHD $< 30 \text{ ng/ml}$. ils ont trouvé que la concentration la plus faible de la 25OHD était en France avec un taux de 50 nmol/l , alors dans la norme ce taux doit être $\geq 80 \text{ nmol/l}$ ce qui permet de conclure, les femmes françaises souffrent d'une carence en vit D avec une prévalence de 90%⁽⁹⁵⁾.

En 2007 **MF Holick**, il a trouvé que presque 1 milliard de personnes du monde souffrent d'un déficit en vit D il a révélé que plus de 40% à 100% des âgées en USA ou en Europe présentaient des carences⁽⁴³⁾.

En 2010, un article a été publié par le journal **of Clinical Endocrinology and Metabolism**; Selon **Dr. Richard Kremer du McGill University Health Center**, il a révélé que 59 % de la population présente un déficit en vitamine D. l'évaluation du statut de 25OHD montre que 25% des sujets avaient des concentrations basses en vit D, cette carence est associée à des pathologies, ex :le cancer, l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et les maladies auto-immunes⁽⁹⁶⁾.

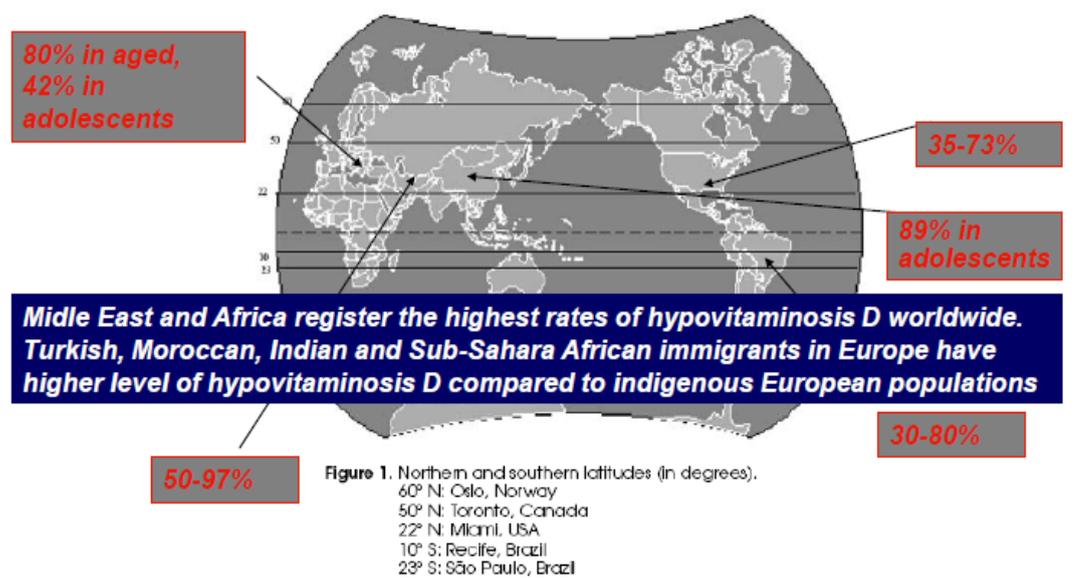
Une étude cohorte chez une population jeune en Arabie saoudite, a révélé le statut de la vit D dans la région de l'est, une prévalence très élevée de l'hypovitaminose D en vit D plus de 65%⁽⁹⁷⁾.

En 2002 en Tunisie, une étude a évalué le statut vitaminique D, chez les sujets âgés de 20 à 60 ans dont la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 47,6% avec un taux de 15 ng/ml . Les apports alimentaires insuffisantes en vitamine D, et les femmes voilées tous qui a influencé la production efficace de la 25OHD ainsi que la parité expliquent probablement, cette insuffisance en vit D⁽⁹⁸⁾.

Au Maroc, dans une étude prospective marocaine, a montré une prévalence très élevée d'une carence en vit D $< 30 \text{ ng/ml}$ chez une population de 38 patientes âgées de 24 à 65ans portant le voile et les vêtements couvrant ce qui permet la corrélation entre la parité, l'âge et l'hypovitaminose D ce qui nécessite une prescription de vitamine D à titre préventif dans cette population⁽⁹⁹⁾.

En 2008-2009 en Algérie, Une étude réalisée au niveau de Blida a montré que la prévalence de la carence en vit D < 30ng/ml est très élevée avec 85.2% chez une population de 338 femmes ménopausées ce qui nécessite une correction immédiate de cette carence et de lancer d'autres dépistages chez d'autres populations algériennes jeunes ou adultes et de sensibiliser de l'importance d'amener la concentration de vit D à 30ng/ml ⁽¹⁰⁰⁾.

Une étude épidémiologique au niveau de laboratoire de Biochimie CHU Tlemcen, Algérie durant 5 mois de janvier jusqu'à Mai année 2015. Chez une population mixte hommes et femmes âgés entre 23ans et 63ans présentant une IMC (Poids/taille²) >25kg/cm². Ils ont effectué des dosages de leurs (HbA1e Glucose Triglycérides Cholestérol total,) comme un bilan de routine , et en particulier le dosage de Vitamine D, PTH Les patients qui présentaient une obésité morbide présente une carence en vitamine D, de 69 % il concluait que les sujets obèses ont besoin d'une surveillance biologique du taux sérique de la 25OHD₂etD₃ ⁽¹⁰¹⁾.



Source: Natasja M. van Schoor , Worldwide vitamin D status. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 671R680

Figure 18 : Prévalences de la carence en vitamine D dans le monde.

II.3. Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vit D compris les deux formes actives circulantes dans le sang la 25OH D2 et la 25OH D3. le 1.25 OHD reste le seul moyen pour l'évaluation du statut en vit D dans certaines situations particulières ⁽⁸⁸⁾.

II.3.1. Propriétés du dosage de la vitamine D

Le dosage de la 25OHD n'est pas toujours facile, car les principales difficultés proviennent du fait que la 25OHD est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25OHD2 et la 25OHD3. On peut séparer les techniques de dosage de la 25OHD en deux grandes familles : les immunodosages, les méthodes séparatives comme l'HPLC ou la spectrométrie de masse (MS) ⁽⁸⁸⁾.

- **Les facteurs préanalytiques :**

Pratiquement, c'est le sérum qui est le plus utilisé dans le dosage de la vit D car la 25OHD est extrêmement stable dans le sérum, en rendant inutile des précautions particulières pour la conservation des échantillons. En évitant la recueil du sérum dans des tube à gel qui ne s'adaptent pas avec les techniques de dosage soit HPLC ou MS ⁽¹⁰²⁾.

- **Les facteurs analytiques**

Jusqu'à maintenant, il n'existe pas une méthode de référence ni de standard international pour le dosage de la 25OHD. Ils ont met des caractéristiques requises pour définir la future méthode de référence qui s'assemblent à la MS, qui sera probablement la technique de dosage de référence en tandem après chromatographie gazeuse ou liquide, ont été proposées. Aujourd'hui, les comparaisons des dosages de 25OHD disponibles rapportent des discordances modérées mais significatives entre les différentes techniques de dosage pouvant conduire à des interprétations cliniques .Le choix de la technique de dosage qui comporte la mesure des deux formes actives, 25OHD2 et 25OHD3 en même temps est important. La mise en évidence des problèmes de surdosages dans les fortes résultats ont été récemment remarqués et rapportés avec les techniques Elisa adaptées sur des automates ⁽¹⁰²⁾.

La présence des contaminants de nature non vitaminiques D présents dans le liquide biologique sérum ou plasma en modifiant la fiabilité des résultats des dosages par inhibitions de la liaison de la 25OHD à la DBP au cour de son dosage radio-immunologique, ce contaminant avec sa forte liaison n'étant pas éliminé au cours de la

phase de purification par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) du sérum⁽⁸⁸⁾.

Le dosage de la vitamine D comporte aussi l'étape d'extraction et la purification :

- **L'extraction** : afin d'obtenir un extrait à partir d'un mélange de réactifs puis une agitation et centrifugation⁽¹⁶⁾.
- **La purification** : consiste à la purification de l'extrait et le rendre plus pur avant l'étape du dosage⁽¹⁶⁾.

II.3.2. Méthodes utilisées pour le dosage de la vitamine D

Actuellement, les deux méthodes les plus employées pour doser la 25OHD sont :

- La méthode séparative (chromatographique) à détection directe.
- La méthode d'immuno-analyse compétitive⁽¹⁰²⁾.

- **Les méthodes chromatographiques à détection directe**

Comportent la technique chromatographie liquide à haute performance HPLC et la chromatographie liquide associée à la spectrophotométrie de masse LC-MS. Avec un détecteur UV ; il repose sur le phénomène d'une séparation physique des molécules à analyser, l'avantage de l'utilisation de ces deux techniques repose sur l'usage d'un étalon interne qui augmente la sensibilité et la spécificité de la méthode avec une meilleure correction des pertes au cours de l'étape de l'extraction^{(16, 102) (103)}.

- **Les méthodes d'immuno-analyse compétitive**

Sont des méthodes utilisées couramment pour les recherches des différents paramètres biologiques permettant le diagnostic en courte durée, ces techniques consistent en un système de dosage dans lequel le 25OHD et l'Ag marqué entrent en compétition pour la fixation sur Ac^(40, 103).

On classe les méthodes en fonction de la structure et le fonctionnement du marqueur :

- Le marqueur est un isotope c'est une méthode radio-immunologique.
- Le marqueur est un enzyme c'est une méthode enzymoimmunologique

Le marqueur est une molécule phosphorescente c'est une méthode lumino-immunologique.

II.3.3. Techniques de dosage

- **Le dosage Radio-immunologique RIA**

c'est une technique immunologique qui repose sur le principe de former une liaison entre Ac-Ag ; ce phénomène est basé sur la compétition entre la 25OHD marqué qui présente une très grande activité spécifique et une meilleure stabilité par l'iode radioactif 125 et la 25OHD non marqué (du sérum qu'on veut doser) selon l'équation suivante : $Ac + Ag^* \rightarrow [Ac-Ag^*]$ ^(103, 104).

- **Le dosage immunologique par électro-chimiluminescence ECLIA**

Le principe de cette technique est basé sur une activité de chimiluminescence par une action électrique d'intensité connue ^(103, 105).

- **Le dosage immuno-enzymatique EIA**

Dans cette technique on utilise la biotine comme marqueur la 25OHD de notre échantillon vis-à-vis des anticorps spécifiques et les fixer au niveau des puits de microtitration. L'intensité de la coloration obtenue est inversement proportionnelle à la concentration de la 25OHD d'échantillon ⁽¹⁰⁶⁾.

- **Le dosage immunologique compétitif par chimiluminescence, CLIA**

Dans cette technique le principe consiste à la fixation de la 25OHD avec un traceur qui présente des propriétés lumineuses et il aura une émission d'un signal lumineux son intensité est mesurée par un photomultiplicateur, elle est inversement proportionnelle au taux sérique de la 25OHD ^(106, 107).

II.3.4. Intérêt du dosage

II.3.4.1. L'intérêt clinique du dosage de molécule mère « vit D mère »

En réalité et sur le plan pratique son dosage est très limité, il n'est pas dosé couramment car il est instable une fois il atteint le foie il subit une conversion vers la forme active 25OHD au niveau hépatique donc il ne sert à aucun diagnostic clinique lié à l'hypovitaminose D ⁽⁸⁸⁾.

II.3.4.2. Intérêt clinique du dosage de la 25OHD

Suite à la sensibilisation des communautés scientifiques et l'enthousiasme des instituts de médecine mondiale, ils ont recommandé la prescription de doser la 25OHD qui est considérée comme la forme la plus appropriée car c'est la forme de réserve avec un

temps plus prolongé et la plus stable contrairement à la molécule mère. Le dosage de la 25OHD a prouvé son fiabilité dans le diagnostic de certaines pathologies liée aux carence en vit D ex : les ostéomalacies les ostéoporoses les syndromes de malabsorption intestinale, les mucoviscidoses⁽⁸⁸⁾.

II.3.4.3. Intérêt du dosage de la 1,25 OHD

La fréquence du dosage de la forme active 1.25OHD de la vit D est très minime à cause de sa difficulté de séparé cette forme 1.25 OHD des autres métabolites en sérum et moins indispensable que se lui de la 25OHD en cour des pratiques hospitalières et même pour coté clinique et diagnostic. Ce qui rend son prescription qu'en deuxième ou troisième intension pour un bilan extensif du métabolisme phosphocalcique et dans certains indication particulière : un bilan d'insuffisance rénal chronique, diagnostic d'une hypercalciurie (avec ou sans hypercalcémie) et PTH basse ou normale basse, En éliminant l'augmentation de la 1,25OH2D due à la granulomatose. Dans le cas diabète phosphaté avec un taux de 1,25OH2D élevée ou faire le diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants pseudo-carentiels^(16, 102).

Les valeurs de référence qui permettre d'évaluer le statut de la 1.25OHD :

chez le nourrisson	• entre: 30-150
chez l'enfant prépubère de plus de 3 ans	• entre :20-80
l'adolescent et l'adulte	• entre :20-60

Figure 19 : Taux sériques normaux de la 1.25OHD chez les différentes populations.

II.3.5. Problèmes présentés par les techniques de dosage de la vitamine D :

La France a adopté deux méthodes pour doser 1.25OHD dans sérum⁽¹⁰²⁾ :

En France, les méthodes radio-immunologiques sont faiblement utilisées par rapport aux techniques plus automatisées comme enzymo-immunologiques ou lumino-immunologiques⁽⁴⁰⁾.

Les techniques séparatives (HPLC et spectrométrie de masse) en raison d'une technicité lourde et difficile sont actuellement plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie⁽⁴⁰⁾.

Selon de la Hunty, le point de faiblesse de toutes ces techniques est commun, car elles présentent une spécificité faible, des effets matrice et n'ont pas une standardisation homogène⁽¹⁰⁸⁾.

- **Le non standardisation entre les laboratoires**

La présentation des interférences par certaines techniques de dosage provoquent permettre des surestimations les résultats avec une faible spécificité et d'autres techniques radio immunologiques présentant des sous-estimations liée à une faible sensibilité. Enfin, aucune de ses techniques de dosage ne sera la technique de référence car aucune ne semble exempte de problèmes de spécificité ou de sensibilité⁽⁴⁰⁾.

Selon le Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), actuellement n'a pas une méthode de référence pour doser la 25(OH) D3 et la 25(OH) D2 commune par tous les laboratoires, ce qui rend impossible de standardiser ses méthodes et le permission d'une comparaison de ses différents techniques entre elles⁽⁴⁰⁾.

Toutefois, le National Institute of Standards and Technology (NIST) a adopté une technique de spectrométrie de masse en tandem associé à une chromatographie en phase liquide par laquelle il propose comme technique de référence (SMR972) avec des valeurs certifiées de 25(OH)D2, 25(OH)D3 et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D) Les problèmes d'une standardisation homogène sera fixer dans le futur⁽⁴⁰⁾.

- **La faible spécificité et sensibilité**

Ces techniques ne présentent pas une sensibilité et une spécificité importante qui est bien montrée suite à l'étude de l'AFSSAPS en 2009 sur les différentes techniques de dosage. Qui a mis une recommandation de contrôler la pertinence des résultats et respecter les traitements prescrits et les dispositifs utilisés dans le diagnostic in vitro⁽⁴⁰⁾.

- **La fiabilité et le contrôle de qualité difficilement à maîtriser**

La performance des dosages par des techniques chromatographiques et immunologiques sont presque la même et comparable possédant des précisions correctes et une sensibilité pas mal pour détecter les carence sévère en vit D.

Une étude de révélation de la dispersion inter-laboratoire globale est s'effectuée par l'Afssaps, monter que les deux tiers des trousse possédaient une meilleurs précision avec des coefficients de variations intra réactifs < 10% entres les laboratoires^{(40) (109)}.

- **L'interprétation des résultats**

L'absence d'une standardisation homogène international va entraver d'adoption des valeurs fixes permettant de donner une interprétation commune qui ne permettre pas la définition du seuil d'une hypovitaminose D⁽¹⁰³⁾.

II.3.6. Valeurs de références

II.3.6.1. Détermination des valeurs des références

La détermination d'une valeur de référence, est considérée comme une constante pour permettre l'évaluation de son statut au niveau sérique consistant à mesurer ce paramètre chez des donneurs volontaires en bonne santé appeler population de référence. Il nécessite de calculer l'intervalle de confiance dont la correspondance de l'étendue des valeurs de références entre +/-deux écarts types autour la moyenne (95% de la population) à partir de cette méthode on conclue que la valeur de référence de la 25OHD situe entre 25à137.5 nmol/l (10 à 55 ng/ml) .En raison de la présence de plusieurs facteurs influençant les résultats comme (la pigmentation de la peau, l'âge, latitude, la saison et la qualité de l'échantillon...). Ce qui rend difficilement la validation et le consensuellement de cette méthode^{(40) (110) (108)}.

II.3.6.2. Détermination par apport à d'autres critères

- **L'hyperparathyroïdie secondaire**

La carence en vit D va stimuler la sécrétion de la PTH par la glande parathyroïdienne qui se traduit par une augmentation du taux sérique de ce dernier, dans ce cas là on considère que la concentration normale de la 25OHD comme étant celui du quel le taux de la PTH à augmenter la limite inferieure des valeurs de référence est fixée à 75nmol/l au lieu de 25nmol/l^(40, 108).

- **L'absorption intestinale de calcium**

Elle est considérée comme un critère pour définir la valeur de référence de la vitamine D mais elle est difficile à mesurer et les études permettant de définir ne sont pas assez nombreuses. Il a été observé une augmentation de l'absorption intestinale de calcium avec un taux de 25OHD situé entre 30-80nmol/l mais au delà de 80nmol/l le taux de 25OHD ne va plus subir des modifications et il va se stabiliser^(40, 110).

- **Des maladies osseuses**

Dernièrement Une autre approche a commencé d'exécuter le lien entre les taux sériques de 25(OH) D et la fréquence d'apparition de certaines pathologies et le pourcentage de risque pour développer des maladies osseuses(les ostéomalacies, le rachitisme ...) ces pathologies sont associées à des concentrations très faible, inférieures à 12,5 nmol/L. Les valeurs de références ainsi le calcul seraient spécifiques du résultat clinique observé⁽⁴⁰⁾.

Tableau 4: Les valeurs de références recommandées par les différentes sociétés de médecines.

	ANZBMS, ESA, OA4 (2005) (34)	ENNS5 (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF3 (2010) (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM1 (2011) (1)	GRIIO2 (2011) (13)	US Endocrine society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
Carence	< 12,5†	< 12,5†	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	12,5 – 25‡	12,5 - 25‡	< 30	NR	25 – 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	
	25 - 50§	25 – 50§		NR		NR			
Taux reco.	> 50	NR	> 50	> 75#	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50** 75 - 80††
Toxicité	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

Source : de Santé HA. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Haute Autorité de Santé. 2013.

II.4. Pathologies liées à la carence en vitamine D

II.4.1. Pathologies osseuses

- **Le rachitisme**

La carence en vit D est le premier incriminé dans le rachitisme par un défaut de minéralisation au niveau de l'os la plupart des patients présentent des taux de 25OH D inférieures à 25 nmol/l⁽⁴⁰⁾.

- **Les Ostéomalacies**

sont provoquées par une carence en 25OHD inférieure à 25 nmol/l ,qui' est considérées comme une ostéopathie au niveau de l'os par accumulation de tissu ostéoïde a cause d'un défaut de minéralisation osseuse provoquant une fragilité et un risque de fractures récurrentes, et même des douleurs insupportable qui diffusent avec une faiblesse musculaire⁽⁴⁰⁾.

- **Le risque d'ostéoporose et fracture :**

Sont parmi les pathologies apporter par une carence en vit D engendrant un défaut au niveau du métabolisme phosphocalcique, qui influence par la suite l'absorption intestinale du calcium induisant une hypocalcémie associée avec une hyperparathyroïdie contribuent à l'ostéoporose et la fragilité de l'os⁽⁴⁰⁾.

- **Le risque extra –osseux**

La présence d'un lien entre l'hypovitaminose D et l'apparition de certaines pathologies extra- osseuses est montré par des études observationnelles. l'importance extraosseuse de la vit D et la double action « autocrine et paracrine » confortent la possibilité de cette association⁽⁴⁰⁾.

- **La chute**

Toute carence en vit D provoque des faiblesses musculaires et une diminution de la performance physique et une chute consolidée par la présence du VDR au niveau des cellules musculaires⁽⁴⁰⁾.

- **Le cancer**

Une relation entre le taux plasmatique faible de la 25OHD et la survenue des différents cancers est suggérée. Ce lien est conforté par le rôle anti tumoral de la 25OHD qui régule les gènes responsable de la prolifération cellulaires⁽⁴⁰⁾.

II.4.2. Système immunitaire

Des études épidémiologiques ont corrélié l'apparition des maladies auto immune, et des infections, les syndromes inflammatoires chroniques de l'intestin. Dernièrement une étude finlandaise sur une population de 10 000 enfants a montré que la supplémentation en vit D et la correction des déficits va réduire de 80% le risque du développement du diabète type 1 chez les enfants. Il suffit administrer 1 ampoule de 2000UI/jour. ils ont remarqué que les enfants non supplémenter avec des concentrations basse de la vit D développe le diabète type 1 avec un pourcentage de 20%⁽³⁶⁾.

II.4.3. Risque cardiovasculaire

Plusieurs études in vitro et chez l'animal montrent que les faibles concentrations en vit D souvent associés à HTA, l'insuffisance cardiaque, la calcification artérielle et le diabète. Un taux sérique normal de 25OHD permettrait de la prévention contre les risques cardiovasculaires comme les personnes âgées et les sujets obèses^(40, 111).

II.4.4. Schéma de supplémentation afin de corriger l'hypovitaminose D

- **Traitement de charge**

- Un taux de 25(OH) D <10ng/ml nécessite : 4 ampoule de 100 000UI de vit D3 à administrer une ampoule tous les 15 jours par voie péros ou 2 ampoules de vit D3 200 000UI, une ampoule par mois soit une ampoule de 400 000UI.
- Un taux de 25(OH) D entre 10 et 20 ng/ml nécessite : une dose totale de 300 00UI on utilisant 3 ampoules de 100 000UI par voie orale une ampoule après deux semaines soit une ampoule de 300 000UI.
- Un taux de 25(OH)D entre 20-30 ng/ml nécessite une dose totales de 200 000UI par 2 ampoules de 100 000UI 1 ampoule par 2 semaines soit une ampoule de 200 000 UI⁽⁸¹⁾.
- En Algérie il existe seulement des ampoules avec un dosage de 200 000UI.

- Selon Holick et L'US Endocrine Society, la prise en charge est nécessaire en cas d'une carence en Vit D par une supplémentation avec vit D3 ,afin de corriger l'hypovitaminose D durant 8 à 12 semaines, par une administration d'une dose de 50 000UI par semaine en respectant le profil de la vit D du patient⁽¹¹²⁾.

II.4.5. Suivi du patient

Après la correction du patient suite d'un schéma de supplémentation il est indispensable de surveiller le taux sérique de la 25(OH) D par un dosage à la fin du traitement pour rassurer l'efficacité du schéma de supplémentation choisit puis après chaque 3 mois en cas d'échec dans le traitement il est nécessaire de renouveler la supplémentation. Un dosage de contrôle de la 25[OH] D est habituellement recommandé à la fin de traitement et 3 mois après. Parfois il est nécessaire de renouveler le traitement ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾.

II.4.6. Traitement d'entretien

il est nécessaire de suivi un schéma d'entretien pour assurer que le taux de 25OHD appartient à l'intervalle des valeurs optimales^(113, 114).

II.4.6.1. Doses journalières

la dose recommandé est de 800à1000UI/ j cette dose permettre de renforcer la densité osseuse, des études montant que 1000UI/J permettre de donner 25mmol/l ou 10ng/ml de 25OHD⁽¹¹³⁾.

II.4.6.2. Doses séparées par un temps connu

Généralement en utilisant des ampoules d'ordre 100 000 UI/J ou 200 000UI, tous dépend du statut de la 25OHD chez le patient^(116, 117).

II.4.7. Choix du métabolisme le plus efficace

La métabolisation de La vit D permettre de produire deux métabolites vit D2 et la vit D3 mais pour une meilleure correction du profil de la 25OHD, plusieurs études montrent que la correction de l'hypovitaminose D par la vit D3 est plus efficace que celle avec la vit D2 et assure une meilleure maintenance du statut de la vit D car il répond à certains critères :

- Bonne affinité pour les protéines transporteuses
- Bonne affinité de la 25OH D3 au VDR par rapport au 25OHD2.

- Le temps de demie vie de la vit D3 est plus long au sein de l'organisme ce qui augmente sa biodisponibilité et d'autre part une efficacité du traitement.
- Le métabolisme hépatique de la vit D3 en 25OHD3 est plus accéléré .que celle de la vit D2 en 25OHD₂ (car l'affinité de l'enzyme de conversion le 25-hydroxylase mitochondriale à la vit D3 est plus grande par rapport à celle de la vit D)^(77, 118, 119).

II.4.8. Formes pharmaceutiques disponibles en marché

Il se présente soit sous formes seul dans des ampoules de 200 000UI ou sous forme des sachets associé avec le calcium ou le biphosphonate ⁽¹²⁰⁾.

II.4.9. Conditions de la conservation de la vitamine D3

C'est une molécule très sensible se qui est nécessaire d'être à l'abri de la lumière, l'oxydation, la chaleur et les acides. Se qui nécessite d'être conditionner dans des flacons opaques et hermétiquement fermé⁽¹²⁰⁾.

II.4.10. Conseil de la prise la vit D

Il est très important d'administrer la vit D au sein des repas riches en lipide ou du lait pour améliorer s'absorption^{(120) (123) (124)}.

II.4.11. Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'administrer la vit D avec certaines classes des médicaments a cause de son effet inducteur qui accélère le catabolisme de la vit D en agissant au niveau du cytochrome 3A4 et par la suite une inefficacité thérapeutique et des carence en vit D. parmi ses médicaments :

- Les antibiotiques (rifampicine)
- Les antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne carbamazépine)
- Les antirétroviraux⁽¹²⁰⁾.

II.4.12. Toxicité de la vitamine D

L'intoxication au vit D est provoquée par une supplémentation exagérée avec des doses très élevées, conduisant à une hypercalcémie et par la suite une hypercalciurie et une lithiase urinaire donnant une insuffisance rénale irréversible et une insuffisance cardiaque pouvant être mortelle. Parmi les signes d'une intoxication au vit D : fatigue perte de poids dépression, HTA, anémie ... Selon l'Académie nationale de médecine, l'intoxication à la vitamine D serait associée à des concentrations de 25(OH) D

supérieures à 150-374 nmol/L ;mais malgré ça l'intoxication au vit D reste rare et jusqu'à maintenant il n'existe pas un risque de l'intoxication liée à la synthèse cutanée ou un effet de tolérance après une administration à long terme ^(3,40).

II.4.13. Recommandations sur le dosage de la vitamine D

- **Les recommandations françaises**

La HAS a recommandé le dosage sérique de la vitamine D dans les cas suivant :

- **La prise en charge et l'évaluation des sujets âgés avec des chutes récurrentes**

Selon un protocole avec deux approches de façon complémentaires : basée sur l'analyse et les examens biologiques et d'autre part la synthèse critique par le retour aux données médicale de littératures actuelles. En collaboration avec des professionnels qualifiés et spécialisés⁽⁴⁰⁾.

- **La Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée**

En 2005, la société française de documentation et de recherche en médecine générale(SFDRMG) recommande une supplémentation vit D même sans une confirmation de la présence d'une hypovitaminose D par un dosage sérique de la vit D pour la pratique clinique qui est publiée en 1999 par ANAES au but de prévenir les chutes accidentelles chez les sujets âgés⁽⁴⁰⁾.

- **Dans le cas de suivi des sujets transplanté rénal au –delà de 3 mois après la transplantation**

En 2007 des recommandations sur dosage de la vitamine D et la PTH à 3 mois pour le suivi osseux du sujet transplanté.

- **L'obésité : prises en charge chirurgicale de l'adulte**

En 2009Les spécialistes recommandent de doser les différents vitamines avant une chirurgie bariatrique et préciser les apports nutritionnels parmi ses vit D ,C,B1 B9, B12 avec la correction des carences avant la chirurgie et post chirurgicale faut refaire les bilan nutritionnel et vitaminique de 3à 6 mois après la chirurgie puis par an⁽⁴⁰⁾.

- **Les recommandations actuelles de la supplémentation en vit D chez la population pédiatrique**

En 2008, l'académie Américaine de pédiatrie a recommandé des apports journalières en vit D de 400UI/j minimum chez la population pédiatrique en bonne santé, et même les adolescents .d'autre parts ils ont exigé la supplémentation chez les populations à risque de développer un déficit en vit D comme : Les enfants hyperpigmentés, les anciens prématuré, les enfants de mère déficitaire en vit D, les enfants sous un allaitement exclusifs et enfants dans des régions sous une latitude élevée. Cependant la limite maximale en apports journalières en vit D a été fixé par les instances américaines (Food and Nutrition Board) à 2000UUI/J⁽²²⁾.

Selon **Bischoff –Ferrari**, il a montré que pour normaliser 50% de la population à des concentrations entre 30ng/ml et 80ng/ml, il nécessite des apports quotidiennes de 1000UI ne dépend pas de l'origine ethnique⁽⁴⁶⁾.

- **Le schéma de la supplémentation en vit D chez l'enfant en France**

En 2004 : le nouveau programme National Nutrition Sante´ (PNNS 2004) a recommandé pour les enfants âgés de 3 ans à plus et les adolescents des apports journaliers conseillent en vitamine D de 5 mg équivalent de 200 UI par jour, avec des mesures diététiques bien respecté :

- Consommation minimum 2 fois par semaine du poisson (ex : les poissons gras, contenant 3 à 20mg, soit 15 à 800 UI de vitamine D pour 100 mg).
- Consommation des produits lactés riche en vitamine D
- L'exposition au soleil pour une période de 15min à 30 min/j
- Pratiquer des activités physiques
- Assurer les apports calciques ⁽²²⁾.

Tableau 5: Les différents effets extra osseux évalués par l’IOM, l’AHRQ et l’ANM

L’âge	La dose recommandée	En cas de facteurs de carence
De 0 à 18 mois	Entre 600 et 1000 UI/j	La dose sera doublée
De 18 à 5 ans	Entre 1000 UI/J ou 100 000 chaque 3 mois	
De 5 ans à 13 ans	100 000 UI / an au début de l’hiver	

Source : de Santé HA. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Haute Autorité de Santé. 2013.

R= recensé /NR= non recensé⁽⁴⁰⁾.

II.5. Vitamine D et grossesse

Pendant la période gestationnelle, le transfert placentaire de la vitamine D et de la 25-OH vitamine D permet la constitution des réserves fœtales. Chez l’enfant à la naissance⁽¹²¹⁾.

Au cours de la grossesse les besoins en vit D deviennent doublés ce qui augmente le risque d’hypovitaminose chez la femme enceinte au cours d’hiver et le troisième trimestre qui est considéré comme la phase la plus importante pour le développement osseux et pondérale du fœtus.

La carence en vitamine D chez les femmes enceintes est fréquente dans toutes les populations. Elle est associée à : une augmentation du risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, et de césarienne pour la maman .elle a un impact aussi sur le nouveau-né : un petit poids à la naissance, un risque d’hypocalcémie néonatale, de rachitisme néonatal, et de développer un asthme (des épisodes de bronchiolites) et/ou un diabète de type 1. La prévention contre les carences en vitamine D chez les femmes enceintes est donc indispensable. Les recommandations actuelles pour la supplémentation en vitamine D sont cependant non conformes pour maintenir un taux de 25 hydroxy-vitamine D aux alentours de 30 ng/ml pendant la grossesse. Des essais randomisés et contrôlés sur la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse sont nécessaires afin d’évaluer la posologie adéquate pour éviter les conséquences d’une carence en vitamine D⁽⁵⁾.

Des études ont restitué une prévalence variante entre 18 et 84%, selon les pays de résidence et les habitudes vestimentaires. En France, elle a été évaluée à 34% au début du troisième trimestre de grossesse au printemps et en hiver. Les femmes enceintes brunes et noires sont plus à risque ce qu'il faut corriger cette faible photo-exposition et cet apport alimentaire insuffisant dont ces derniers sont responsables de cette carence vitaminique. Le statut vitaminique D du nourrisson est dépendant des réserves constituées in utero dans les 6 à 8 premières semaines de vie⁽⁵⁾.

Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D :

II.5.1. Chez la mère

II.5.1.1. Prééclampsie

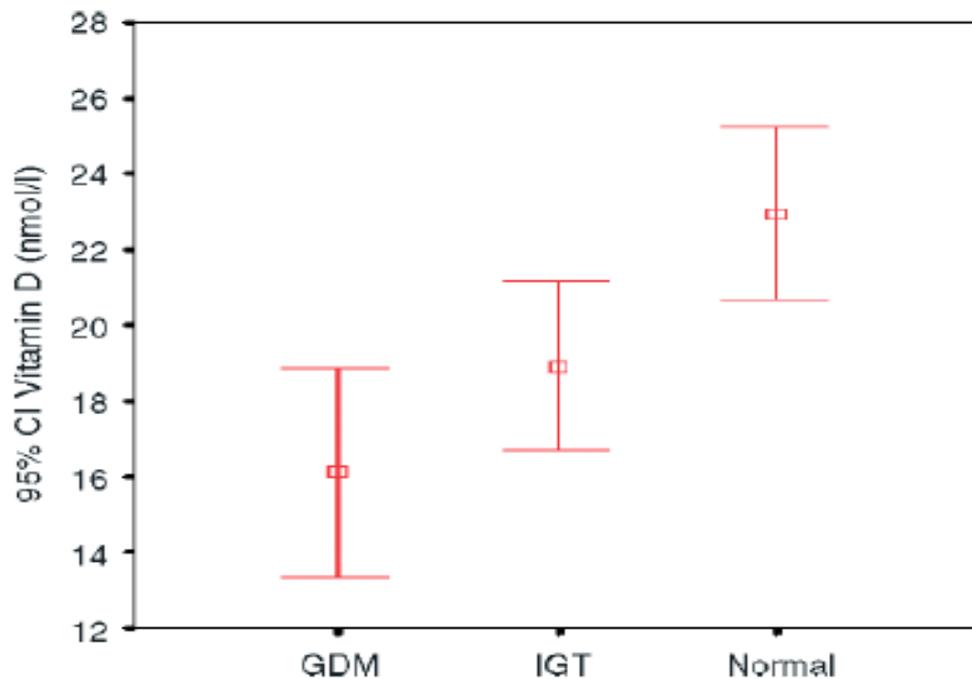
La présence d'une association significative entre les taux bas en 25(OH) 2D avec des taux élevés de PTH est montré dans plusieurs travaux et études de recherches chez la femme enceinte permettant d'expliquer le développement de prééclampsie et HTA gestationnelle avec un pourcentage de 3 à 10%. Une étude réalisée aux États-Unis, chez 274 femmes enceintes, a montré que la carence en vitamine D avant la 22^e semaine de grossesse est un facteur prédictif de la prééclampsie et de la carence vitaminique D chez le nouveau-né. En effet, un taux de 25 (OH) D inférieur à 15 ng/ml multiplie le risque par 5 de la prééclampsie. D'autre part une supplémentation en vit D dans l'huile de foie (qui correspond à 900 UI/j) débutée à 20 semaines de grossesse peuvent diminuer le risque de prééclampsie de 32 %⁽⁵⁾.

II.5.1.2. Ostéomalacie

Une carence sévère en vitamine D peut entraîner une ostéomalacie chez la mère⁽⁵⁾.

II.5.1.3. Diabète gestationnel

Des taux bas de 25 (OH) D sont associés à un risque plus élevé de diabète gestationnel et d'intolérance au glucose. Les mécanismes évoqués sont le contrôle de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline par la vitamine D⁽⁵⁾.



Source: Maghbooli Z. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes/metabolism research and reviews. 2008;24(1):27-32.

Figure 20 : Impact de la concentration de vitamine D sur la susceptibilité du diabète gestationnel

II.5.1.4. Césarienne

Une carence en vitamine D augmenterait le risque de césarienne. Dans une étude réalisée aux États-Unis ayant inclus 253 femmes, 28% des femmes ayant un taux de 25 (OH) D inférieur à 15 ng/ml ont eu une césarienne⁽⁵⁾.

II.5.1.5. Vaginose Bactérienne

Certaines études ont montré que des carence en vit D varie entre [8-20]ng/ml peuvent engendrer un risque de vaginose bactérienne par rapport à 30ng/ml Pendant la grossesse, cette infection bactérienne avant 20 semaines de grossesse est étroitement associée à un accouchement prématuré, un petit poids de naissance et au risque de chorio-amnionite⁽⁵⁾.

Conclusion

Actuellement plusieurs publications permettent l'évaluation de la relation entre la carence en vit D et les complications au cours de la grossesse.

II.5.2. Chez le nourrisson

Le déficit en vit D peut être la cause de l'apparition des troubles et des répercussions chez le nouveau-né durant toute sa vie :

- **À court terme**

II.5.2.1. Impact sur le poids du bébé à la naissance

Une étude cas-témoin a montré une relation entre le taux de 25 (OH) D basse ≤ 15 ng/ml chez la mère au cours la grossesse et le risque chez les nouveau-nés⁽⁵⁾.

II.5.2.2. Hypocalcémies néonatales précoces ou tardives

De nombreuses études ont mis en évidence un risque d'hypocalcémie néonatale précoce ou tardive en rapport avec une carence maternelle vitaminique D pendant la grossesse. Des cardiomyopathies dilatées ont été observées chez ces enfants, dont la calcémie variait entre 4,6 et 5,8 mg/dl (normale : 9-11 mg/dl) et dont le taux de 25 OH vitamine D était inférieur à 5 ng/ml⁽⁵⁾.

- **À moyen et long terme**

II.5.2.3. Rachitisme néonatal

La vitamine D est importante pour le développement osseux du fœtus. Une carence en vitamine D pendant la grossesse est responsable d'une minéralisation du squelette fœtal insuffisante. Elle se manifeste à la naissance par un rachitisme congénital, un craniotabès et/ou une ostéopénie. Le rachitisme néonatal est rare, et survient seulement chez les nouveau-nés de mères ayant une carence sévère en vitamine D et une ostéomalacie⁽⁵⁾.

II.5.2.4. Altérations de l'émail dentaire

La carie dentaire pourrait trouver son origine pendant la vie du fœtus ou du nouveau né. Selon des études, les nourrissons de mères souffrant d'une carence en vitamine D ou en calcium pendant leur grossesse sont susceptibles de présenter des anomalies de l'émail des dents temporaires et permanentes, malgré la prise d'une quantité suffisante de suppléments plus tard dans leur vie⁽⁵⁾.

II.5.2.5. Risque de diabète de type 1

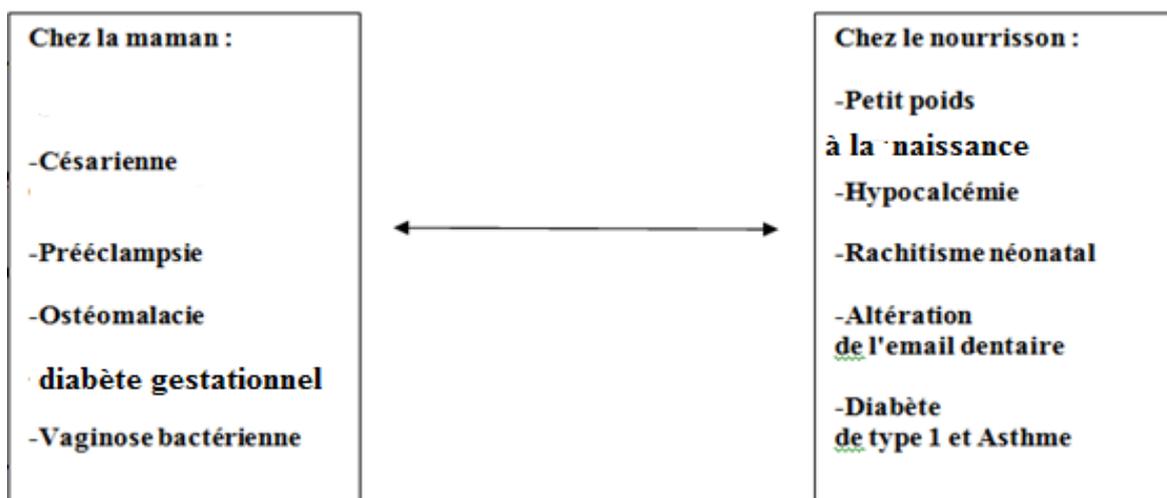
La vitamine D est un immunomodulateur, et pourrait être impliquée dans la survenue du diabète de type 1. Plusieurs études ont retrouvé qu'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse ou dans l'enfance diminue le risque de développer un diabète de type 1. En revanche, une étude récente finlandaise n'a pas retrouvé d'association entre la prise de vitamine D pendant la grossesse, d'origine alimentaire ou en suppléments et le risque de développer un diabète de type 1 chez les enfants à haut risque génétique de diabète de type 1⁽⁵⁾.

II.5.2.6. Asthme

Des études ont constaté qu'un apport plus important de vitamine D pendant la grossesse diminue le risque d'asthme chez les enfants pendant les premières années de la vie⁽⁵⁾.

II.5.2.7. Sclérose en plaques

Une étude américaine récente évalue les apports alimentaires en vit D chez la mère pendant la grossesse, à partir de la Nurse Health Study, a corrélié le taux de vitamine D pendant la grossesse et le risque de sclérose en plaques chez les enfants. Ils ont montré la présence Les auteurs ont montré une réduction de moitié du risque de développer une sclérose en plaques chez les enfants des mères ayant des apports élevés en vitamine D L'action immunomodulatrice de la vitamine D pourrait être un des mécanismes expliquant cette relation⁽⁵⁾.



Source : Bui, T. and S. Christin-Maitre. Vitamine D et grossesse. in Annales d'Endocrinologie. 2011. Elsevier.

Figure 21: Effet de l'hypovitaminose D sur le nouveau-né et la maman

II.6. Vitamine D et allaitement

La supplémentation en vitamine chez l'enfant allaité

Il est connu que les nourrissons allaités sont plus à risque de développer une déficience en vitamine D, car le passage de la vit D est très faible dans le lait maternel qui est aussi pauvre en vit D⁽¹²¹⁾.

Le lait maternel contient entre 40 et 60 UI/l ; aussi il est recommandé de donner de la vitamine D systématiquement à l'enfant allaité au sein ; au contraire, les formules pour prématurés et nourrissons sont enrichies en vitamine D (60 UI/dl pour les formules pour prématurés et 40 UI/dl pour celles des nourrissons) ; néanmoins, cette concentration reste insuffisante pour assurer les besoins quotidiens⁽¹²¹⁾.

En Europe, l'alimentation et les produits lactés ne sont pas supplémentés et même l'exposition au soleil est pauvre ce qui rend un supplément en vitamine D très important et il doit être systématiquement administré chez la femme enceinte et allaitante, plusieurs communautés scientifiques recommandent la dose de 400 UI/jour. Au contraire aux États-Unis la recommandation de la vitamine D à l'instant n'est pas indispensable durant la grossesse et aux femmes allaitantes, du fait de la présence des produits laitiers enrichis en vitamine D très consommable⁽¹²²⁾.

II.7. Vitamine D et l'auto-immunité

Des études expérimentales montrent que la vit D est un agent immunomodulateur supposant la présence d'un lien entre la vit D et le contrôle de l'immunité et l'auto-immunité avec sa double action, lui permettant d'inhiber l'immunité acquise et d'activer l'immunité innée⁽⁸¹⁾.

II.7.1. Immunité innée

Qui est représentée dans la barrière cutané-muqueuse et les cellules macrophagiques :

Les cellules macrophagiques sous l'effet de la vitamine D

Le rôle de la vit D a été découvert pour la première fois par les bacilles de Koch (BK) ils démontrent que les cellules macrophagiques expriment le récepteur VDR et même le 1- α -hydroxylase et toll-like-receptor2, après le contact avec cet agent pathogène, la vit D se fixe au niveau des récepteurs VDR sur les cellules macrophagiques et renforce le mécanisme immunitaire. Donc la vit D prend une place fondamentale dans la gestion de la réponse immunitaire soit locale ou générale⁽¹²³⁾.

La forme active de la vit D (1.25OH₂D) est un facteur favorisant la différenciation des cellules monocytaires en cellules macrophagiques et sous l'action des prostaglandines, il stimule la production des cytokines immunosuppressives et limite l'expression du granulocyte –macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) freine la production des cytokines et chémokines pro-inflammatoires⁽¹²⁴⁾.

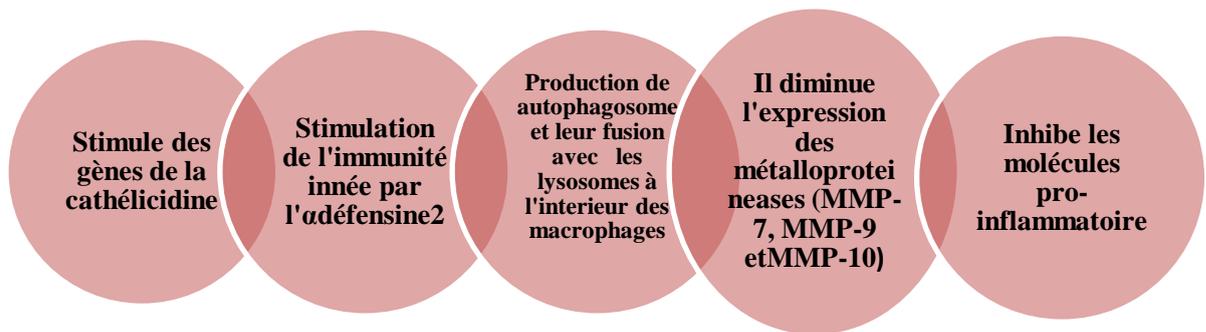


Figure 22: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les cellules macrophagiques.

La barrière cutané-muqueuse

C'est la première barrière de défense contre les agents pathogènes avec un mécanisme de défense passive qui est assurés par les peptides antimicrobiens (les 1- α -défensines et les cathélicidine). La protection de la peau implique l'expression de la cathélicidine humaines (IL-37) par une action antimicrobienne directe contribuant à une défense immunitaire efficace dont la vit D prend le rôle d'un régulateur de cette réponse immunitaire⁽²⁷⁾.

La synthèse de la 1.25OH₂D est augmenté par les cellules kératinocytes sous l'action local de la 1-a-hydroxylase et par conséquence augmentant la production de la cathélicidine au niveau de l'épiderme agressé⁽²⁷⁾.

II.7.2. Immunité adaptative

- **Les cellules dendritiques**

Sous l'action de la 1.25OH₂D la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes est inactivé et elles seront bloquer sans immaturité, induisant même l'inhibition du développement des cellules Thi et Th17 et en parallèle il aura l'apparition des cellules T

régulateurs et même les cellules Th2. La 1.25OHD n'a aucun effet sur les cellules dendritiques plasmocytoïdes ⁽²⁷⁾.

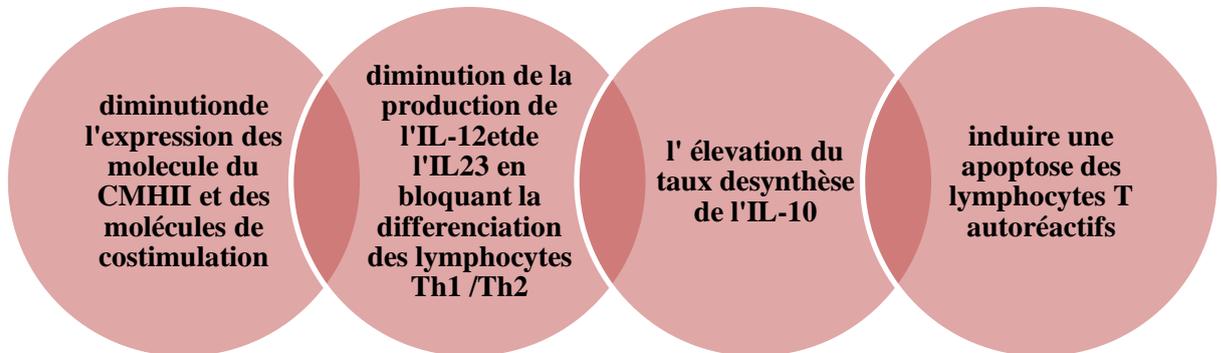


Figure 23: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les cellules dendritiques myéloïdes

II.7.2.1. Effets sur les lymphocytes T

La prolifération des lymphocytes T (comprenant les cellules Thi et les cellules TCD4+) est inhibée par la vit D, il prend le rôle de détourner la réponse immunitaire vers la voie Th2, en modifiant la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et de L'IFN-Y qui seront diminuer) et par contre l'augmentation des cytokines anti inflammatoire(L'IL-5 et de L'IL-IO) ⁽²²⁾.

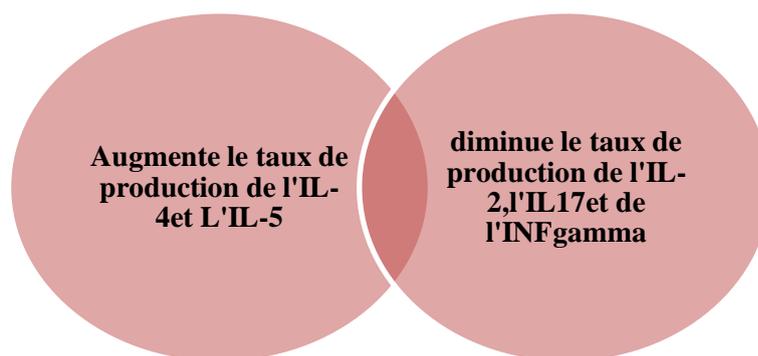


Figure 24 : Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes T

II.7.2.2. Effets sur les lymphocytes B

La présence du VDR et le 1-a-hydroxylase permet au calcitriol de diminuer la prolifération des cellules L B activées, par la fixation de ce dernier au niveau des

récepteurs VDR et stimule la programmation de leur apoptose, il inhibe aussi la différenciation des plasmocytes et la sécrétion des anticorps de type IgG et des IgM, en bloquant la naissance des lymphocytes B mémoire⁽⁸⁶⁾.

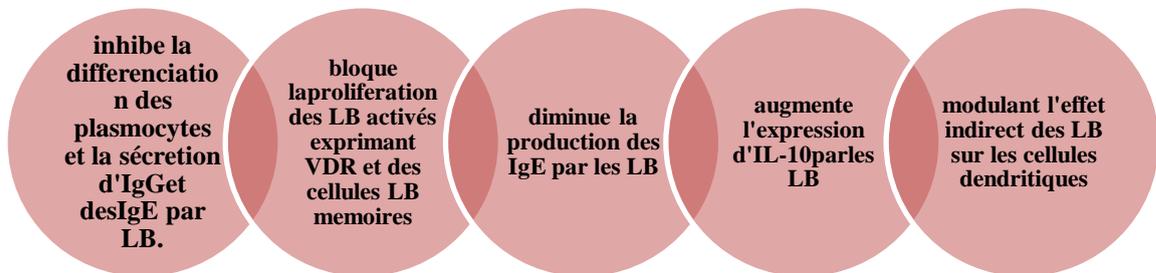


Figure 25: Effet immunomodulateur de la vitamine D sur les lymphocytes B

II.7.3. Vitamine D et les maladies auto-immunes

II.7.3.1. Sclérose en plaque (SEP)

Après la réalisation de nombreuses études expérimentales au niveau d'encéphalomyélite ont permis de montrer que l'administration de la vitamine D avant l'installation de l'encéphalomyélite, a contribué à la prévention contre son apparition, et la diminution de la fréquence des poussées. En USA, une autre étude cas-témoins chez une population de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire Américain, a montré une réduction significative du risque de SEP pour un taux de $25\text{OHD} \geq 99.1 \text{ nmol/l}^{(3)}$.

II.7.3.2. Diabète

La supplémentation en 25OHD au cours de l'enfance diminue le risque de développer un DT1. Une étude épidémiologique expérimentale a montré que l'administration de $2\,000 \text{ UI/j}$ chez l'enfant durant la première année de leur vie contribue à une réduction du risque à 80%. L'hypovitaminose D est liée à l'apparition de l'insulinorésistance, qui permet de développer le DT2 et par la suite une réduction dans la synthèse d'insuline et le développement des syndromes métaboliques. Le mécanisme de cette relation reste mal élucidé Une recommandation de $1\,200 \text{ mg}$ de calcium et de 800 UI de 25OHD permet de diminuer le risque de l'apparition DT2 à 33% par apport à une autre population prennent 600 mg de calcium et moins de 400 UI de $25\text{OHD}^{(3)}$.

II.7.3.3. Effet de la vitamine D sur le périodonte

La périodontite est une réaction inflammatoire chronique au niveau du périodonte, elle est très fréquente chez les âgés, provoquant de la perte des dents. Une étude analytique par NHANES pour 11202 sujets, a montré la relation significative entre les concentrations basses de la 25OHD et la perte importante de l'attachement du périodonte contrairement aux sujets qui ont un taux élevé situé entre 90 et 100nmol/l⁽³⁾.

II.7.3.4. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

En 1986, une étude cohorte prospective a révélé le lien entre la carence en vit D et l'apparition des maladies rhumatoïdes (PR) portant sur 29368 femmes âgées de 59 à 69 ans qui ne présentent pas de PR. Après 11 ans d'études et de suivi de leurs régimes alimentaires et de son statut en vit D les résultats montrent que plus le sujet a un bon statut en vit D plus la prévalence de l'apparition de la PR est faible⁽¹²⁵⁾.

II.7.3.5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

D'après les progrès scientifiques récents de la maladie de Crohn qui est due à un déficit immunitaire inné dans l'intestin au niveau de la protéine NOD₂, exprimée sur les cellules dendritiques macrophagiques et les cellules intestinales épithéliales et de Paneth. Elle joue le rôle d'un récepteur immunitaire intervenant dans l'immunité innée par la stimulation des deux voies : la voie des peptides antimicrobiens et la voie de l'autophagie. Le calcitriol agit au niveau de l'expression de la NOD₂ par la fixation sur un récepteur VDRE sur le gène NOD2. Le calcitriol, donc en cas de carence en 25OHD il y' aura l'apparition de mutation au niveau de l'expression de NOD₂ et le développement de la maladie de Crohn. Toutefois les malades qui sont récemment diagnostiqués par des MICI sont généralement associés avec des carences en vit D⁽¹²⁶⁾.

II.7.3.6. Maladies infectieuses

La vitamine D joue le rôle d'un anti-infectieux car il est impliqué dans des processus de synthèse de peptides antibactériens et dans le mécanisme d'autophagie. De nombreuses études observationnelles ont montré une association entre le déficit en vitamine D et, d'une part, la susceptibilité aux infections aiguës et, d'autre part, l'évolution plus défavorable de certaines infections chroniques (infection par le VIH). La supplémentation en vitamine D améliore la réponse au traitement de certaines infections virales chroniques comme l'hépatite chronique C, ainsi que certaines infections bactériennes comme la tuberculose pulmonaire. Il n'a pas été montré de bénéfice d'une

supplémentation en vitamine D sur l'incidence des infections pulmonaires. Le taux de vitamine D qu'il serait souhaitable d'atteindre dans ce contexte précis n'est pas encore connu⁽⁸⁷⁾.

II.7.3.6.1. Vitamine D et infections aiguës

- **La tuberculose**

le taux sérique de vitamine D est impliqué dans la réponse contre *Mycobacterium tuberculosis* par l'activation des cellules macrophagiques contre l'agent pathogène. Une étude observationnelle réalisée chez les sujets d'Afrique sub-saharienne le taux sérique moyen de 25(OH) D des patients ayant une maladie tuberculeuse latente ou un antécédent de tuberculose était significativement plus faible^(87, 127).

- **Les infections respiratoires hautes et basses**

Une association significative entre un déficit en vitamine D et le risque de développement de pneumopathies sévères a été observé, chez des enfants comme chez des adultes. Contrairement à la tuberculose, la supplémentation en vitamine D ne présente aucun bénéfice pour les infections respiratoires hautes ou basses⁽⁸⁷⁾.

II.7.3.6.2. Vitamine D et infection chronique

- **Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et Hépatite virale C**

Une étude cohorte chez des patients sous un traitement antirétroviral et récemment diagnostiqués VIH positive, a montré une corrélation entre les taux bas de 25(OH) D et l'existence d'un déficit immunitaire plus marqué ($CD4 < 100$ ou $< 200/ mm^3$) ainsi qu'avec des taux de marqueurs inflammatoires (CRP, TNF-R et résistine) plus élevés. Aussi chez des patients porteurs du VIH non traités, le déficit en vitamine D est associé à une évolution clinique défavorable et à l'élévation de certains marqueurs inflammatoires. Une autre étude a été menée chez des patients Co-infectés par le VIH-1 et le VHC (génotype 1 ou 4) pour évaluer, en fonction du taux sérique de vitamine D à l'inclusion, la proportion de patients chez lesquels une éradication virale était obtenue après un traitement contre l'hépatite C. Dans cette étude, le taux sérique de vitamine D, était significativement associé à la probabilité de guérison. Les patients ayant un taux sérique de vitamine D supérieur à 30 ng/ml, ayant la meilleure chance de guérison après traitement. Ces résultats ont donc amené à l'hypothèse qu'une supplémentation en vitamine D pourrait améliorer la réponse virologique au traitement contre l'hépatite C.

Dans un contexte différent (en Tanzanie), ces constatations très voisines ont été faites chez des patients suivis au cours de la première année de leur traitement antirétroviral : le déficit en vitamine D était associé à une plus forte prévalence de mortalité et une incidence d'événements classant Sida, tuberculose, candidose, wasting syndrome⁽⁸⁷⁾.

II.7.3.7. Sclérodémie systémique

Des nouvelles données montrent que le risque de survenue de la sclérodémie systémique est très élevé chez les sujets qui souffrent d'un taux très bas en 25OHD. D'autres études ont montré aussi que les faibles taux en vit D peuvent être associés avec calcinose sous-cutanée et d'une acro-ostéolyse⁽¹²⁸⁾.

II.7.3.8. Vascularites cryoglobulinémiques

Une étude sur un nombre de 94 patients infectés par une hépatite virale C, 48 patients de cette population sont atteints de la vascularite cryoglobulinémique ils ont trouvé une corrélation entre les concentrations faibles de la vit D et le développement de cette maladie et des taux faibles en C4 du complément⁽¹²⁹⁾.

II.7.3.9. Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Des études épidémiologiques ont montré la carence en vit D chez 70% d'une population de malade souffrant de la SAPL primitif. Une autre équipe de chercheurs ont trouvé chez une population de malade atteint de la SAPL primitif ou secondaire et LES, qu'elle présente un taux sérique de vitamine D très bas par rapport à une population témoins avec le même sexe et l'âge que la population malade. Une concentration de 25OHD <15ng/ml provoquant des complications graves : thrombotiques, cutanées, pulmonaires, et neuropsychiatriques, ophtalmologiques du SAPL⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾.

II.7.3.10. Connectivité indifférenciée

Une étude épidémiologique chez des patients souffrant d'une connectivité indifférenciée a révélé que cette population présente des taux bas en 25OHD contrairement à une population saine. Ils ont détecté aussi la présence des anticorps anti CCP, anti-U1-RNP et des anti-SSA pour des concentrations sériques <30ng/ml⁽¹³²⁾.

Des prévalences de LES, montrant que les pays moins ensoleillés le risque de développement des LES plus accru et associées à des taux sériques de 25OHD très bas comparativement aux autres pays ensoleillés présentant une prévalence de LES plus basse. Des hypothèses de certains auteurs incriminant le niveau social et le facteur génétique n'expliquent pas le résultat de la prévalence de LES dont elle a montré que le

risque du développement de LES plus remarquable dans le nord que le sud ⁽¹³³⁾. Une étude a démontré que le 25OHD inhibant l'action et le transfert plasmatique de la signature interféron chez le patient lupique sur les cellules dendritiques, dont il est responsable de la physiopathologie du LES ⁽¹³⁴⁾. Une recherche scientifique a montré que la synthèse cutanée de la 25OHD suite à une exposition solaire, ou par une supplémentation en calcitriol chez des patients avec des maladies actives réduisant la différenciation des cellules lymphocytaire B et inhibant la synthèse des IgG polyclonales et des IgG anti- ADN natifs⁽¹³⁵⁾.

II.7.3.11. Vitamine D et rejet d'allogreffe

Des données rétrospectives ont montré que la supplémentation en vitamine D après une transplantation rénale et ostéoporotique, présentait moins de rejets aigus d'allogreffe. Par une action d'inhibition de l'expression d'IL-2 et d'interféron- γ au niveau des cellules T et affaiblie la prolifération et l'action cytotoxique des lymphocytes TCD4 et TCD8. Et l'inhibition de la différenciation plasmocytaire et la prolifération des lymphocytes B, la production d'immunoglobulines, la maturation et les capacités de stimulation immunitaire des cellules dendritiques. Par conséquent, une diminution de la réponse cellulaire Th1, en induisant les cellules T régulatrices. Les effets immunomodulateurs de la 25OHD ont été confirmés par plusieurs expériences de transplantations sur les animaux (hépatique, cardiaque, pancréatique) ⁽¹³⁶⁾.

II.7.3.12. Vitamine D et la maladie Hashimoto (HT)

Une étude a évalué le statut de la 25OHD chez des sujets atteints de la maladie d'Hashimoto (HT) ont reçu une dose stable de L-thyroxine (LT) et chez des sujets renouvellements diagnostiqués comparativement à des témoins sains (euthyroïdiens).

Tous les sujets ont subi une échographie thyroïdienne et ont été dosé pour les taux sériques de 25OHD, anti-thyroïde peroxydase (anti-TPO), et anti-thyroglobuline (anti-TG). Les Résultats ont montré que les taux sériques de 25OHD chez les patients HT étaient significativement plus faibles que chez les témoins et que la sévérité des carences en 25OHD était corrélée avec l'ancienneté de la maladie HT, le volume thyroïdien et les taux d'anticorps. Ces résultats peuvent suggérer un rôle potentiel de 25OHD dans le développement de HT et / ou sa progression vers l'hypothyroïdie ⁽¹³⁷⁾.

CHAPITRE III

Le Diabète type 2

III. Généralités

III.1. Epidémiologie du diabète

Actuellement, le diabète est devenu une véritable épidémie, dont il est l'une des préoccupations majeures de santé publique en raison de l'augmentation accélérée de sa prévalence surtout dans les pays en voie de développement, L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'en 1994 le nombre des diabétiques était de 110,4 millions. Ce chiffre passera en 2010 à 221 millions et à 300 millions en 2025⁽²⁸⁾.

Environ 1,8 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie, avec une prévalence nationale du diabète établie à 6,9%, selon les données du nouveau rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID) « l'Atlas du diabète », a publié le nombre des personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5%⁽¹³⁸⁾.

III.2. Définition du diabète

Le diabète est une perturbation au niveau de l'assimilation, l'utilisation, et le stockage des apports sucrés provenant de l'alimentation. Cela se traduit par élévation du taux de glucose dans le sang.

Cette pathologie est un ensemble d'affections métaboliques qui se stabilise par une hyperglycémie chronique :

- ✓ soit un défaut dans la sécrétion d'insuline.
- ✓ soit défaut d'action d'insuline

Il est associé à des complications aiguës et à long terme⁽¹³⁹⁾.

III.3. Classification du diabète

En 1997, un groupe d'experts de l'association Américaine du Diabète (ADA) a publié une classification nosologique du diabète répartie selon l'étiologie :

- Diabète gestationnel
- Diabète de type 1
- Diabète e type 2
- Autres type de diabète⁽¹⁴⁰⁾.

III.4. Critère de diagnostic du diabète

Présence de signes cliniques ; polydipsie, polyurie, des infections récidivantes, une polyphagie et un amaigrissement d'installation brutale, des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), Coma acidocétose...

- Une mesure de glycémie à n'importe quel moment $\geq 2\text{g/l}$ ou $11,1\text{mmol/l}$.
- Une mesure de glycémie à jeun après un délai de 8 heures de jeune ou plus présence d'un taux $\geq 1,26\text{g/l}$ ou 7mmol/l (on confirme cette valeur par 2 mesures dans d'autres jours).
- Une mesure deux heures après l'administration d'une charge de 75 g de glucose par voie orale présentant un taux $\geq 2\text{g/l}$ ⁽¹⁴¹⁾.

III.5. Approche thérapeutique du diabète

Le palan thérapeutique du diabète nécessite :

- ✓ Stimuler la glande pancréatique pour augmenter le taux d'insuline sécrété.
- ✓ Favoriser l'utilisation périphérique du glucose, en diminuant sa production au niveau hépatique.
- ✓ La réduction de la résorption intestinale des hydrates de carbones.

III.6. Objectif du traitement anti diabétiques

L'obtention d'un taux d'hémoglobine glyquée(HbA1c) $< 7\%$.

III.7. Diabète type2

Avant il est connu par le diabète non insulino dépendant ou le diabète de la maturité, il apparaît à un âge plus avancé et touche presque 91% de la population diabétique⁽¹⁴²⁾.

III.7.1. Mécanisme physiopathologique

Il est caractérisé par :

- ✓ Soit une insulino résistance qui exprime une mauvaise exploitation de l'insuline par les tissus, engendrant une accumulation d'une charge glucosique dans le sang.
- ✓ Soit une insulino pénie qui se manifeste par de l'incapacité du pancréas et des carences en insulines pour assurer les besoins en insuline⁽¹⁴¹⁾.

III.7.2. Traitement du diabète type 2

On utilise des antidiabétiques oraux classés en 3 classes pharmacologiques :

- ✓ Insulinosensibilisateurs
- ✓ Insulinosécréteurs
- ✓ Ralentisseurs de l'absorption intestinale du glucose⁽²⁸⁾.

III.8. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel correspond à un trouble de la tolérance glucidique apparaissant entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse. Son diagnostic repose à l'heure actuelle sur la pratique d'une HGPO avec 100g de glucose. Les femmes diabétiques en période de grossesse doivent être sous une insulinothérapie. Son évolution est marquée par la disparition en post partum ou au contraire la parturiente reste définitivement diabétique⁽¹⁴²⁾.

III.9. Diabète type 1

Selon l'OMS, Le diabète de type 1 ou le diabète insulino-dépendant est une maladie chronique, Elle se manifeste par une hyperglycémie due à une carence en insuline. Il se caractérise par une destruction auto-immune des cellules beta- des îlots de Langerhans du pancréas, qui est responsable de la production et la sécrétion de l'insuline, ce qui engendre un déficit insulinaire. Les cellules immunitaires TCD4 et TCD8 sont incriminées dans le mécanisme de destruction par une réaction auto-immune sélective provoquant un dysfonctionnement progressif du pancréas et responsable d'une carence insulinaire totale ou partielle qui se développe durant plusieurs mois à plusieurs années. Plusieurs facteurs de risques sont impliqués dans l'induction de cette maladie exemple : le facteur génétique ,les facteurs environnementaux ...⁽²⁴⁾.

III.9.1. Epidémiologie du diabète type 1

Le DT1 représente 5% à 10% des cas de diabète observés dans le monde.

L'OMS estime à 180 millions le nombre total de diabétiques dans le monde (10 à 15 million pour le DT 1), avec 1,1 million de décès en 2005.

L'incidence du DT1 est considérée faible avant l'âge de 1 an, et très fréquente entre 4 et 10 ans, puis elle décroît après l'âge de 10 ans, et se stabilise après 20 ans ; son apparition est à tout âge, même si dans la majorité des cas il débute avant l'âge de 35 ans. On observe depuis plusieurs années une tendance à l'abaissement de l'âge du début du diabète chez les enfants surtout pour les moins de 04 ans. Sa prévalence est en fonction du pays. En Europe, elle est plus fréquente dans le Nord que le Sud (gradient Nord-Sud). En France, il représente 0,38% de la population générale et 10% de la totalité des diabétiques. L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et par an, l'augmentation est de plus 4% par an surtout avant 5 ans^(143, 144).

En Algérie, le nombre total des malades ont été diagnostiqués par la DT1 est 42.500 cas chez les enfants et les adolescents. En 2017. 3800 nouveaux cas de DT1 sont apparus chez les enfants et adolescents de moins de 20 ans, dont 2900 cas sont de moins de 15 ans. Statistiquement, 26 nouveaux cas de DT1 sont décelés chez les personnes de moins de 20 ans par tranche de 100.000 habitants⁽¹³⁸⁾.

Tableau 6: Caractéristiques de différenciations entre diabète type 1 et diabète type2		
	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	Avant 30 ans	Après 40 ans
Mode de début	Brutal	Progressif
Surpoids	Absent	Présent
Symptômes	+++	-
Insulinosécrétion	Néant	Persistante
Cétose	Fréquence	Absente
Maladies auto -immunes associées	Oui	Non
Auto-anticorps	Présent	Absents
Groupe HLA	Oui	Non
Traitement	Insuline	Régime+exercice+anti-diabétiques oraux

Source : Les critères biologiqueS, D. and D.D.D. Sucre, Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001. 25(2): p. 91.

III.9.2. Facteurs de risque du diabète de type 1

III.9.2.1. Facteurs génétiques

Chez l'homme, le DT1 est une affection qui est démontrée par une clinique hétérogène liée à la variabilité de l'âge du diagnostic et d'autres facteurs Probablement elle est associée à d'autres affections auto-immunes et son caractère familial, Les facteurs qui sont responsables de cette hétérogénéité sont méconnus. La recherche génétique de cette maladie est très difficile. L'existence d'une prédisposition génétique au DT1 est montrée par plusieurs études du génome. Ces études ont permis de déterminer les régions génétiques impliquées. En effet, le fait d'appartenir à la famille d'un patient diabétique de type 1 augmente le risque de la prédisposition génétique au DT1, qui est de l'ordre de 6 à 10% pour les germains qui ont des antécédents familiaux de diabète au premier degré ; soit une prévalence environ 20 fois supérieure à celle de la population générale où la prévalence est de l'ordre de 0,3%. Les jumeaux homozygotes ont un taux de concordance pour le DT1 d'environ 50%, soit plus de 100 fois supérieur à la prévalence observée dans la population générale, ce qui prouve l'existence d'impact génétique major dans le développement du DT1⁽¹⁴⁵⁾.

Tableau 7: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique.

Patient diabétique	Risque
Père	6%(pour son enfant)
Mère	2% (pour son enfant)
Père et mère	30%pour les enfants
Frère et sœur	5%pour la sœur ou le frère
Jumeau monozygote	33%pour son jumeau
Deux personnes atteintes	30%
Population générale	0,3%

Source: Bouhours-Nouet N, Coutant R.Cliniqueet diagnostic du diabète de l'enfant. EMC-Pédiatrie. 2005;2(3):220-42

II.9.2.2. Influence du système HLA

La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II. Cette dernière, située sur le bras court du chromosome 6, jouant un rôle

major dans les réactions immunitaires⁽⁵⁾. Les molécules HLA interviennent dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et induisent la réponse immunitaire cellulaire. généralement, le CMH est impliqué dans 40 à 50% de la prédisposition génétique⁽¹⁴⁵⁾.

Les premières associations concernaient les antigènes HLA de classe I (effets positifs avec HLA8 et un effet négatif avec HLA-B7) mais, ultérieurement, ce sont les antigènes de classe II, HLA DR3 et DR4. L'implication de ces derniers est démontrée chez plus de 90 % des malades, d'autre part moins de 50% de la population générale sont, en effet, HLA-DR3 et/ou DR4 positifs. Les hétérozygotes (DR3-DR4) ont un risque très élevé 30 à 40 fois d'avoir un DT1, suggérant un effet synergique entre ces 2 allèles. Actuellement, les nouvelles données obtenues par la technique de typage moléculaire du système HLA montre que les allèles de classe II codés au locus DQ interviennent dans la prédisposition et la susceptibilité du DT1. Les allèles HLA-DQ à risque sont formées par deux chaînes : une chaîne b (codée par l'allèle DQ BI*0302) et une chaîne a (codée par DQ AI*0301)⁽¹⁴⁵⁾.

Enfin, l'acide aminé en position 57 de la chaîne b DQ est considéré comme un déterminant de l'affinité du récepteur des LT pour l'antigène. Les molécules DQ b portant un acide aspartique à cette position (ASP 57+) ont un effet neutre ou protecteur sur le risque de DT1 alors que celles qui ont un acide aminé différent de l'acide aspartique (ASP 57-) prédisposent à la maladie. Cette molécule, qui occupe une place stratégique dans la formation de la liaison du peptide avec la molécule HLA de classe II, induit la présentation de l'auto-antigène aux LT⁽¹⁴⁵⁾.

Des loci non-HLA, sont impliqués pour la prédisposition du DT1 (gènes IDDM2, 3, 4, 5 et 7), mais leur mécanisme d'action est mal élucidé La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2) favorisant la prédisposition en DT1 dans 10%, elle est aussi connue sous le nom du polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS).

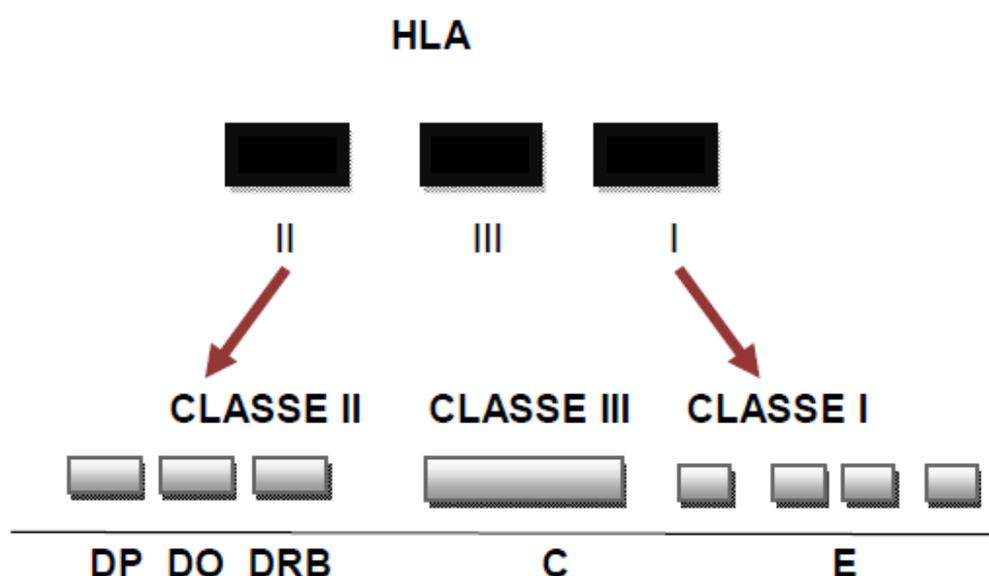
Les génomes d'insuline permettent d'identifier une vingtaine de régions liées significativement au diabète de type 1. le polymorphisme localisé au niveau d'un mini satellite (VNTR ou Variable Number of Tandem Repeat) au niveau du promoteur du gène de l'insuline en position 11p15 (IDDM2) montrant 10-20% de la prédisposition au DT1. Les allèles de classe I les plus courts (26-63 répétitions), présentent une prédisposition multipliée par 2 à 5 fois au diabète. D'autre part les allèles longues de classe III (140 à 200 répétitions) ont un rôle protecteur diminuant le risque de 3 à 5 fois.

Il est considéré comme un site de fixation pour le facteur transcriptionnelle, qui contrôle la réponse insulinique au glucose dans l'îlot et l'expression génétique de l'insuline au niveau du thymus.

La CTLA-4 est considéré comme un autre variant de susceptibilité situé sur le chromosome 2 (Chr.2q33) connu par IDDM12 et il s'agit le polymorphisme du gène cytotoxique T-lymphocyte-associated protéine 4 (CTLA-4). C'est un modulateur de la réponse auto-immune^{(145) (146)}.

La conclusion

50% à plus de la prédisposition génétique du DT1 est induite par le HLA et 10% est attribuée par loci VNTR-INS. La protéine CTLA-4 est impliquée dans la modulation de la réponse auto-immune⁽¹⁴⁶⁾.



Source : Rodier M. Le diabète de type 1. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2001 ; 25,2.

Figure 26: Bras court du chromosome 6.

III.9.2.3. Auto-anticorps dans la prédiction du DT1

Au début du diagnostic de la maladie. Certains auto-anticorps sont détectables pour la majorité des malades DT1. La réaction auto-immune est déclenchée contre un nombre limité d'auto-antigènes, puis elle se propage. L'auto-antigène déclenchant du DT1 reste inconnu. La réaction auto-immune à une médiation humorale, de type Th2, est activée

secondairement, par conséquent y aura à la formation d'anticorps contre des auto-antigènes insulaires, détectables chez la majorité des diabétiques au début du diagnostic de la maladie. Le risque de la prédisposition génétique au DT1 est lié significativement à la détection d'auto-anticorps chez les apparentés de premier degré d'un diabétique, qui sont supérieurs à ceux associés à l'analyse génétique de l'HLA⁽¹⁴⁷⁾.

Les auto- anticorps anti cellules des îlots (ICA, islet cell Antibodies)

Sont des marqueurs immunitaires caractérisés par une grande sensibilité, présentant une prédiction importante au DT1.

Les auto- anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique ou anti-64Kd)

Sont considérés comme un paramètre de suivi de l'évolution de la maladie auto-immune, sont les plus importants (80-90%), ils sont caractérisés par une durée de vie longue démontrée par des concentrations élevées dans le sérum du malade.

Les auto- anticorps anti-IA-2 (tyrosine phosphatase)

Ces anticorps vont attaquer les deux molécules d'antigènes, qui sont fixés au niveau des îlots et même le cerveau. On distingue deux formes d'auto anticorps anti-IA-2 se différenciant par leur poids moléculaire⁽¹⁴⁷⁾.

Les auto- anticorps anti-insuline (IAA) : des anticorps présents chez 30 à 40% des enfants diabétiques au début de la maladie, ils sont des marqueurs de faible sensibilité au moment du diagnostic, car son taux est très minime au début d'évolution de la maladie. Certaines recherches montrent que son taux est un peu élevé chez le pré diabétique.

Les auto- anticorps du ZnT8 (Zinc transporteur 8 auto-anticorps)

Ces auto anticorps sont dépourvus d'effet pathogène, sont moins présents dans le déroulement du mécanisme auto-immun mais présentent une bonne prévalence au début du DT1⁽¹⁴⁸⁾ ⁽¹⁴⁷⁾.

Ces auto-anticorps sont détectés par des méthodes radio-immunologiques au début du diagnostic, puis ils disparaissent progressivement. On peut trouver ces auto-anticorps chez la population générale, les sujets qui portent ces anticorps multiples induisent une susceptibilité au DT1 très élevée. Actuellement chez cette population porteuse

d'anticorps. On peut suivre et déterminer l'évolution et le développement du DT1 à partir des marqueurs immunologiques ou génétiques.

Des facteurs d'environnement pourraient donc moduler cette évolution chez des sujets génétiquement prédisposés à présenter un DT1. La figure 1 résume les influences génétiques et environnementales aux différents stades du DT1⁽¹⁴⁵⁾.

III.9.2.4. Rôle de l'environnement

• Les infections virales

Le mécanisme physiopathologique du DT1 est resté méconnu. Les chercheurs ont mis plusieurs hypothèses concernant le facteur déclencheur responsable de l'apparition du DT1, qui peut être due à une infection virale stimulant une réaction auto-immune⁽¹⁴⁵⁾.

Coxsackie, entérovirus surtout chez la femme enceinte, une étude chez une population de 257 femmes enceintes au premier trimestre a évalué le taux des IgM anti-entérovirus et/ou l'ARN virale dans le sérum et a révélé que chez 85 femmes enceintes, leurs enfants ont développé le DT1 avant l'âge de 15 ans et chez qui a été détecté l'ARN du virus coxsackie. et chez 172 femmes enceintes dont leurs enfants n'ont pas développé le DT1 et chez qui on a pas détecté l'ARN du virus coxsackie dans leur sérum⁽¹⁴⁹⁾.

En effet, les cellules infectées secrètent des anticorps avec des homologues au niveau d'épitope, ces anticorps vont réagir contre des cellules bêta du pancréas. Ces observations ont été interprétées par la présence des auto-anticorps spécifiques de la maladie, exemple les anticorps anti-GAD présentent des paratopes dirigés contre la cellule bêta des îlots de Langerhans, mais aussi contre l'agent viral. Les mécanismes pathogènes impliquent un mimétisme moléculaire entre séquences virales et auto-antigènes des cellules bêta. Une infection virale persistante des îlots de Langerhans, entraînant une production des antigènes et une activation des cellules T auto-réactives. En outre, des hypothèses portent sur le thymus qui est l'organe prépondérant dans le système immunitaire⁽¹⁴⁵⁾.

En Finlande, qui a une forte incidence au DT1; une étude chez les enfants diabétiques a cherché une relation entre l'infection par des entérovirus et l'apparition du diabète. Ils ont détecté la présence des entérovirus chez les enfants diabétiques par rapport à leur fratrie sachant que les infections rétrovirales peuvent être influencées par le système HLA⁽¹⁵⁰⁾.

III.9.2.5. Vitamine D

La vitamine D est indispensable pour la calcification des os et le métabolisme du glucose et le bon fonctionnement du système immunitaire. En cas de carence immunitaire des recherches ont montré que les cellules beta de Langerhans sont altérées chez l'animal et diminue le taux de production et la synthèse d'insuline le déficit en vitamine D semble intervenir dans le diabète et dans ses complications. La correction de cette carence chez l'animal a permis de restaurer la tolérance en glucose⁽¹⁵¹⁾.

Actuellement l'objectif de plusieurs études et analyses est de prouver la relation de causalité entre la carence en vit D et développement du DT1 à partir des données épidémiologiques : une carence en vitamine D engendrerait l'apparition du DT1 et son taux sérique serait corrélé aux marqueurs de l'inflammation détectée dans le DT1. Un effet préventif de la vitamine D contre le DT1 serait envisageable au vu des données expérimentales⁽¹⁴⁵⁾.

Les cellules Monocytaires et les cellules T activées ont des récepteurs VDR avec une haute affinité pour la vitamine D ce qui montre le rôle de la vit D dans la modulation des réactions immunitaires, elle intervient dans la différenciation de certains monocytes et macrophages et elle influencerait le comportement des lymphocytes T et B et elle protège directement les cellules beta de Langerhans du pancréas⁽¹⁵²⁾.

En Finlande du Nord, Une étude de cohorte a montré que la supplémentation adéquate en vitamine D est associée à une réduction du risque de diabète de type 1. Cette supplémentation en vitamine D soit au cours de la grossesse ou chez les nourrissons pourrait aider à inverser la tendance à la hausse de l'incidence⁽³⁶⁾.

III.9.2.6. Théorie hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste suppose une relation entre la diminution des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, suggérant un effet bénéfique des infections contre l'apparitions des maladies immuno-médiées⁽¹⁴⁶⁾.

III.9.2.7. Stress

Le stress induit une sécrétion des hormones, comme les catécholamines, les glucocorticoïdes, hormones de croissance, et du glucagon qui ont des effets hyperglycémiant. Ces hormones vont activer la synthèse de glucose par des phénomènes de néoglucogenèse, protéolyse, lipolyse et la glycogénolyse⁽¹⁵³⁾.

III.9.2.8. Rôle accélérateur de l'obésité

L'obésité est malheureusement très répandue chez les enfants au niveau mondial et l'Europe n'échappe pas à cette constatation inquiétante. Dans ce contexte, les chercheurs ont évoqué l'environnement en étudiant l'influence de l'obésité sur la survenue du DT1⁽¹⁴⁵⁾.

III.9.2.9. Impact saisonnier sur diabète de type 1

L'apparition du DT1 est fréquente en hiver, et l'automne, dont le nombre des nouveaux cas diabétiques sont déclarés durant ces deux saisons est très élevé comparativement avec l'été, Le caractère saisonnier au moment du diagnostic du DT1 répond à un modèle sinusoïdal pour les différents âges⁽¹³⁹⁾.

III.9.2.10. Vaccin et diabète type 1

L'incidence du diabète de type 1 est augmentée dans les pays développés. Une relation de causalité entre les vaccinations infantiles et l'apparition du diabète de type 1 été proposée pour plusieurs raisons. Premièrement, l'existence d'un lien temporel entre l'administration des vaccins et l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 dans les pays développés.

Deuxièmement, il a été observé que des vaccins spécifiques préviennent le diabète de type 1 dans les modèles murins et que d'autres le provoquent.

En fin, certains résultats suggèrent une association entre les infections et le diabète de type 1.

Une étude de cohorte chez les enfants ayant reçu le vaccin et diagnostiqué pour DT1, au Danemark durant 10ans (1990 et le 31 décembre 2000) a trouvé que 681 enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin, ont été diagnostiqués par DT1. Comparativement aux enfants non vaccinés (exemple le vaccin hémophiles influenza de type b , anti diphtérie anti tétanos et le anti poliovirus inactivé ,ROR), ils ont trouvé que le risque pour ces enfants diabétiques de développer DT1 est beaucoup plus lié à leur prédisposition génétique qu' à leur vaccin⁽¹⁵⁴⁾.

III.9.2.11. Rôle de la protéine animale dans la survenue du DT1

Des nouvelles études sont entrains de vérifier l'impact de l'introduction du lait de bovin chez l'enfant et la présence d'une relation de causalité à la survenue du DT1. Une méta-analyse a trouvé de que l'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 due à une

introduction précoce- dans les trois premier mois de la vie de la protéine animale, chez des sujets à risque génétique, pourrait constituer un facteur de risque de DT1 chez les enfants sous allaitement artificielle ou pour une courte durée⁽¹⁵⁵⁾.

III.10. Complications du diabète type 1

III.10.1. Complications aiguës

III.10.1.1. Coma hyperosmolaire

Elle est Provoquée par une déshydratation ou à un apport de grandes quantités des boissons sucrées. L'hyperglycémie est très importante jusqu'à 50 mmol/l ; il est associée à une hypernatrémie mais sans une cétose. Le patient doit être sous une insulinothérapie immédiatement. Le coma hyperosmolaire est très grave peut être la cause de mortalité du patient⁽¹⁵⁶⁾.

III.10.1.2. Acidocétose diabétique

Les carence insulinique activent des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormonosensible est activée, induisant la lipolyse ; associée avec une production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers se dirigent vers les mitochondries hépatiques pour subir une oxydation et la formation des corps cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate).

D'autre part, l'hypercétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques⁽¹⁵⁷⁾.

III.10.1.3. Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une situation douteuse chez le diabétique due à une baisse du taux de glucose inférieur à 4 mmol/L, Elle nécessite une intervention immédiate pour prévenir l'hypoglycémie grave, qui peut s'aggraver vers des pertes de conscience ou des convulsions⁽¹⁵⁸⁾.

III.10.2. Complication chroniques

L'accumulation du glucose dans le sang à des concentrations élevés, cela a un impact dommageable irréversible, cependant ces complication chroniques sont moins fréquent chez les enfants, le suivi est constant de ses complications est très indispensable qui nécessite un contrôle régulier de plusieurs organes du corps, au niveau :

- ✓ Des reins « néphropathie » : cet analyse s'effectue une fois par, en cherchant la micro-albuminurie ;
- ✓ Les yeux « rétinopathie » : par un fond œil au moins une fois par an à partir de la cinquième année du début de diabète recherchent de signes de micro-angiographie.
- ✓ Le système neurologique.
- ✓ Le cœur ((ECG).
- ✓ Les vaisseaux sanguins (HTA, athérosclérose, accident vasculaire cérébral « AVC »...).
- ✓ Le cœur (IDM).

III.10.3. Traitement du DT1

III.10.3.1. Réhydratation

La correction de la déshydratation et la restauration de la volémie sont les éléments les plus importants du traitement. Cette seule mesure réduit l'hyperglycémie en diminuant la sécrétion des hormones de contre-régulation et l'insulinorésistance. Durant la première heure, il convient d'apporter 1 litre de Na Cl 0,9%. Ensuite, la réhydratation doit corriger le déficit hydrique estimé dans les 24 premières heures. En fonction de la natrémie corrigée, on commence par du sérum salé à 0,9 (natrémie basse) ou 0,45 % (natrémie normale ou élevée) à un débit de 500 à 1000 ml/h. Elle sera poursuivie par un soluté glucosé à 5%. L'apport sucré permet la poursuite de l'insulinothérapie jusqu'à la disparition de la cétonémie et évite une correction trop rapide de l'hyperglycémie pour ne pas être la cause d'un œdème cérébral⁽¹⁵⁷⁾.

III.10.3.2. Insulinothérapie

L'insulinothérapie doit être instaurée après le premier ionogramme sanguin et après la première heure de réhydratation. La pratique actuelle converge vers une administration en bolus initial de 0,1 U/kg d'insuline rapide suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,1 U/kg par heure. La vitesse de correction de la glycémie doit être de 3 à 5 mmol/L par heure, jusqu'à 11 mmol/L. Une fois cet objectif atteint, il est préférable de diminuer de moitié les doses d'insuline et d'introduire des apports sucrés afin de maintenir des glycémies comprises entre 8 et 12 mmol/L. On peut s'aider d'une courbe de décroissance glycémique au cours du temps qui permet de prédire le temps de correction de l'hyperglycémie⁽¹⁵⁷⁾.

CHAPITRE IV

Relation vitamine D et Diabète type 1

De plus en plus des recherches ont montré l'importance de la carence en vit D dans la population générale dont il est incriminé dans plusieurs problèmes de santé qui ils ont révélé une relation entre des concentrations basses de 25 (OH) D et une augmentation de la fréquence de diabète type 1^{(159), (22)}

L'existence d'un gradient Nord-Sud est impliqué dans la croissance de la fréquence du diabète de l'équateur vers les pôles, l'incidence du DT1 est plus remarquable chez les enfants nés au printemps ou au début de l'été et son début durant l'hiver dû à la conséquence d'un faible ensoleillement et d'une photosynthèse non efficace ou retardée de la vitamine D, Cette hypothèse a été renforcée par des études écologiques et cas-témoins. La relation significative entre l'incidence du DT1 et la carence en vit D chez l'enfant et la femme enceinte a permis d'interpréter cette fréquence élevée du DT1 ces dernières années, ainsi qu'une relation inverse entre les apports en vitamine D sous forme de compléments alimentaires ou de supplémentation et les variations saisonnières de l'incidence du DT1^{(160) (23)}.

Des données plus fondamentales réaffirment et valident également la ce lien entre le déficit en vitamine D et susceptibilité du DT1. Ils ont montré le rôle de la 25OHD dans la stimulation des cellules β -pancréatiques pour augmenter leur capacité sécrétrice dont ces cellules expriment des récepteurs VDR et possède une activité 1 α -hydroxylase. La vit D caractérisée par un effet indirect dans l'augmentation de la tolérance en glucose par la régulation de la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, contribue à augmenter la sensibilité à l'insuline à moduler la sécrétion d'insuline. Enfin, sa propriété immuno-modulatrice peut moduler et prévenir contre le mécanisme auto-immuns conduisant au DT1⁽²³⁾.

Les études expérimentales de supplémentation en vit D randomisées n'ont pas encore précisé l'intérêt des apports en vitamine D optimaux pour la prévention du DT1.mais donnant quelque espoir. Une supplémentation importante, de 2 000 UI/j durant la première année de vie chez l'enfant, diminue la fréquence d'apparition du DT1 avant l'âge de 30 ans alors que les enfants ayant présenté hypovitaminose le risque de la survenue du DT1 est multiplié par trois^{(36) (23)}.

IV. Etudes cliniques

Des études rétrospectives de type cas-témoin et d'autres longitudinales prospectives ont décrit la forte liaison entre la carence en 25OHD chez la femme enceinte qui est responsable d'un déficit vitaminique D chez le nouveau né et augmentant les cas incidents de DT1⁽²³⁾. Une méta-analyse a évalué l'impact de la supplémentation en vitamine D chez enfants contre le risque de DT1 durant la petite enfance. Les résultats de cette étude ont confirmé que La supplémentation en vit D3 peut offrir une protection contre le développement DT1⁽¹⁶¹⁾⁽⁹⁾. Un autre essai a montré l'efficacité de la correction du déficit de la 25OHD durant la grossesse ou l'enfance qui est associée à une diminution du DT1. Toutefois, l'association entre les apports alimentaires en vitamine D et le risque de DT1 n'est pas significatif⁽²³⁾.

Un essai randomisé ouvert chez 70 chez les patients récemment diagnostiqué avec DT1, a montré que le calcitriol peut protéger la fonction sécrétrice des cellules β pancréatiques et améliore le contrôle glycémique du taux de HbA1c⁽¹⁶²⁾. On conclue que la supplémentation en vit D est très essentielle chez l'enfant et durant la grossesse afin de prévenir contre le risque du DT1 et l'amélioration de du fonctionnement du pancréas⁽²³⁾.

IV.1. Rôles de la vitamine D

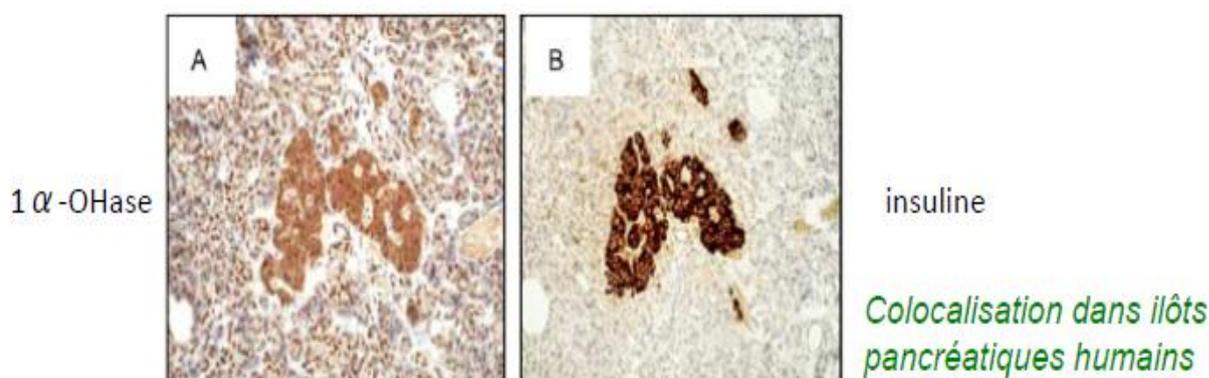
IV.1.1. Sur l'insulinosécrétion

Le métabolite actif de la vitamine D, 1,25 (OH) 2D3, joue un rôle préventif contre diverses maladies auto-immuns. Cette hypothèse a été confirmée par des expériences in vitro sur des souris NOD, dont ces derniers ont développé un DT1 auto-immune induits par une carence en vit D. D'autre part une supplémentation 1,25(OH) 2 D3 chez cette population de souris pouvait diminuer l'incidence du DT1 à long terme. Des biopsies histologiques au niveau du pancréas et cellules immunitaire montrent la présence des VDR dans les cellules β et les protéines de liaison au calcium (DBP) vitamine D-dépendantes dans le tissu pancréatique pour la fixation du 1,25(OH)₂D.

Cette étude a trouvé qu'une supplémentation à long terme avec des doses adéquates de 1,25 (OH) 2D3 diminue l'incidence de l'insulite dans le diabète auto-immun spontané sans aucun apparition effets indésirables⁽¹⁵¹⁾.

La production de la $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$, au niveau pancréatique, par l'enzyme 25-hydroxyvitamine D_3 - 1α -hydroxylase est également probable. Elle est montrée par la technique de RT-PCR qui a découvert que les îlots et les cellules β -Langerhans expriment l'ARNm de la 1α -hydroxylase. En outre, la détection de la $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ au niveau du pancréas prouve l'activité de la 1α -hydroxylase. Dans l'hydroxylation du $25OHD$ en $1,25OH_2D_3$ qui participe à la production d'insuline et la croissance des cellules β de Langerhans du pancréas⁽¹⁶³⁾.

Des études expérimentales montrent que la sécrétion d'insuline et la fonction cellulaire chez des malades diabétiques est rétablie après amélioration du statut de vitamine D. Des données récentes de deux études en Scandinavie ont suggéré un lien entre la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse et la protection contre le diabète de type 1 chez le fœtus et le diabète gestationnel chez la mère. Mais le mécanisme par lequel la vitamine D contribue à augmenter la fonction des cellules des îlots est inconnu. Récemment, ils ont trouvé que les cellules des îlots expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) au niveau du gène du récepteur de l'insuline humaine promoteur⁽¹⁶³⁾.



A) Immunohisto-chemical analysis (IHC) of 1α -OHase.

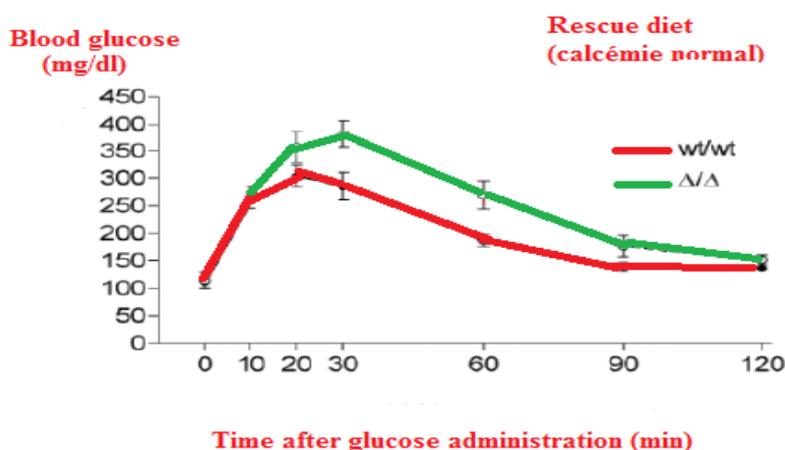
B) IHC analysis of insulin in sections of human pancreata (positive staining brown, both X200)

Source: Bland, R. Expression of 25-hydroxyvitamin D_3 - 1α -hydroxylase in pancreatic islets *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 89:2004; 121-125.

Figure 27: Effet direct de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline.

Pour explorer plus le rôle fonctionnel de la vitamine D dans le pancréas endocrine, des études ont étudié la tolérance au glucose, la sécrétion d'insuline et la morphologie des îlots pancréatiques chez ces souris mutantes VDR sous un régime hypocalcémique. Cette étude a démontré que la perturbation de la voie de signalisation VDR est associée à une

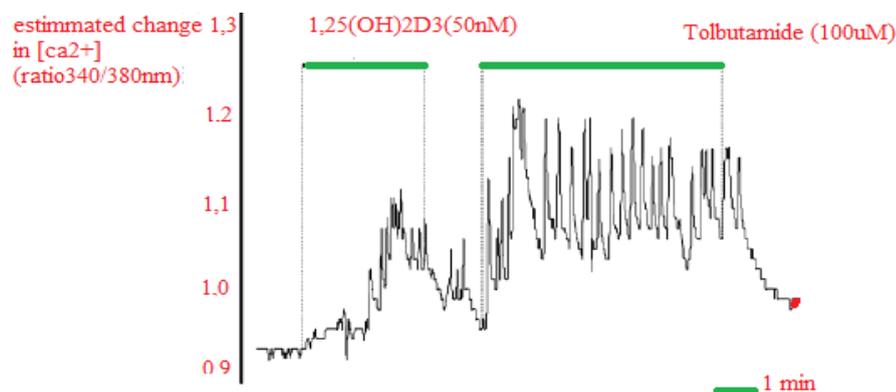
diminution prononcée de la tolérance au glucose par voie orale et de la capacité de sécrétion d'insuline, ainsi qu'à une réduction des taux d'ARNm de l'insuline pancréatique chez les souris normalement nourries. Ces changements étaient indépendants des altérations du poids corporel ou de l'homéostasie minérale. Ainsi, les données fournies par les expériences actuelles corroborent les résultats antérieurs de la sécrétion d'insuline altérée chez les rats déficients en vitamine D et établissent clairement un rôle moléculaire de la VDR dans la fonction endocrinienne du pancréas in vivo. Les souris mutantes VDR ont démontré une masse de cellules β pancréatiques normales, une architecture normale des îlots de pancréas et un nombre normal de petites grappes de cellules produisant de l'insuline. Ces résultats suggèrent que le développement des îlots fœtaux et postnataux ainsi que l'intensité de la néogenèse des îlots au cours de la vie postnatale sont inchangés chez les souris mutantes VDR. Notre étude montre que la capacité réduite de sécrétion d'insuline dans les mutants de VDR n'est pas basée sur un défaut de développement ou de structure, mais est plutôt provoquée par des altérations fonctionnelles dans les cellules productrices d'insuline. Parce que les souris avec un VDR non fonctionnel ont des taux de glycémie et d'insuline à jeun normaux, le défaut de sécrétion d'insuline pancréatique est latent et n'apparaît que lorsque les souris sont stimulées avec du glucose⁽¹⁶⁴⁾.



Source: Zeitz, U. *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor*. The FASEB journal, 2003. 17(3): p. 509-511.

Figure 28 : Relation entre le taux en vitamine D et la fonction sécrétoire d'insuline par les cellules béta de Langerhans.

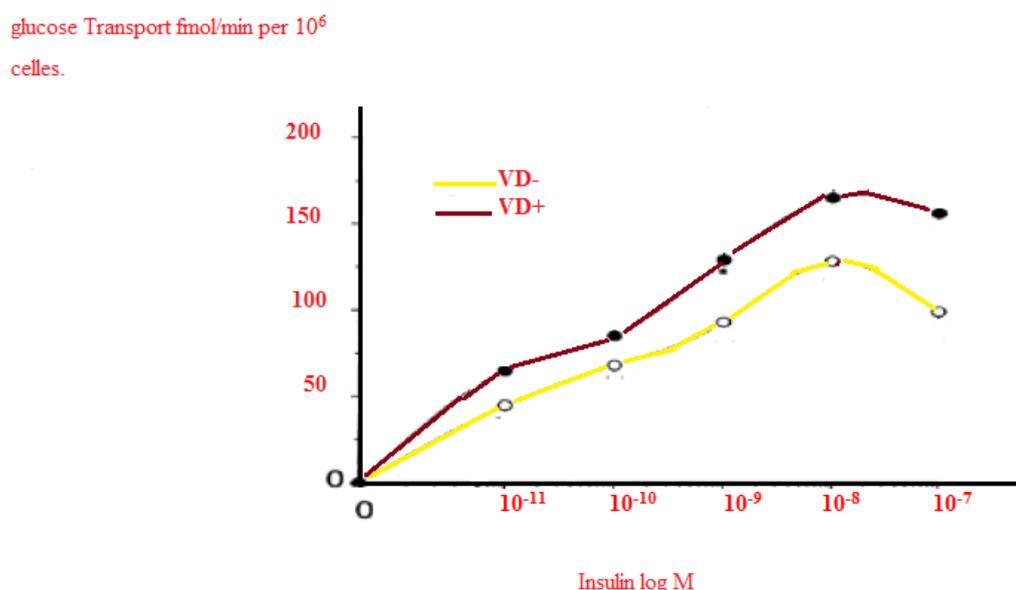
Les taux élevés en vitamine D améliorent la sécrétion d'insuline et la sensibilité par un effet indirect dont la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a augmenté la fixation de calcium par le pancréas dans les cellules d'îlots et par la suite augmentation de la capacité sécrétrice des cellules beta de Langerhans⁽¹⁶³⁾.



Source: Bland, R.. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2004. 89: p. 121-125.

Figure 29: Effet indirect de la $1,25\text{OH}_2\text{D}_3$ sur la capacité sécrétrice des cellules pancréatiques.

Une étude chez une population de 489 sujets, âgés de 50 ± 10 ans, pendant 3 ans. Mesurant le taux de $25\text{OH}_2\text{D}_3$ et la sensibilité au glucose par voie péros au début du suivi et à la fin. La corrélation de ses résultats avec les taux de $25(\text{OH})\text{D}_3$ montre que le taux élevé de $25(\text{OH})\text{D}_3$ a prédit de façon indépendante une meilleure fonction sécrétrice des cellules β et augmente la sensibilité à l'insuline⁽¹⁶⁵⁾.



Source : Kayaniyil, S . Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study." *Diabetes* 60(11): 2947-2953.

Figure 3 : Impact de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse à l'insuline sur des cellules traitées [VD+] ou non [VD-] par la vitamine D.

IV.1.2. Sur les effets périphériques de l'insuline

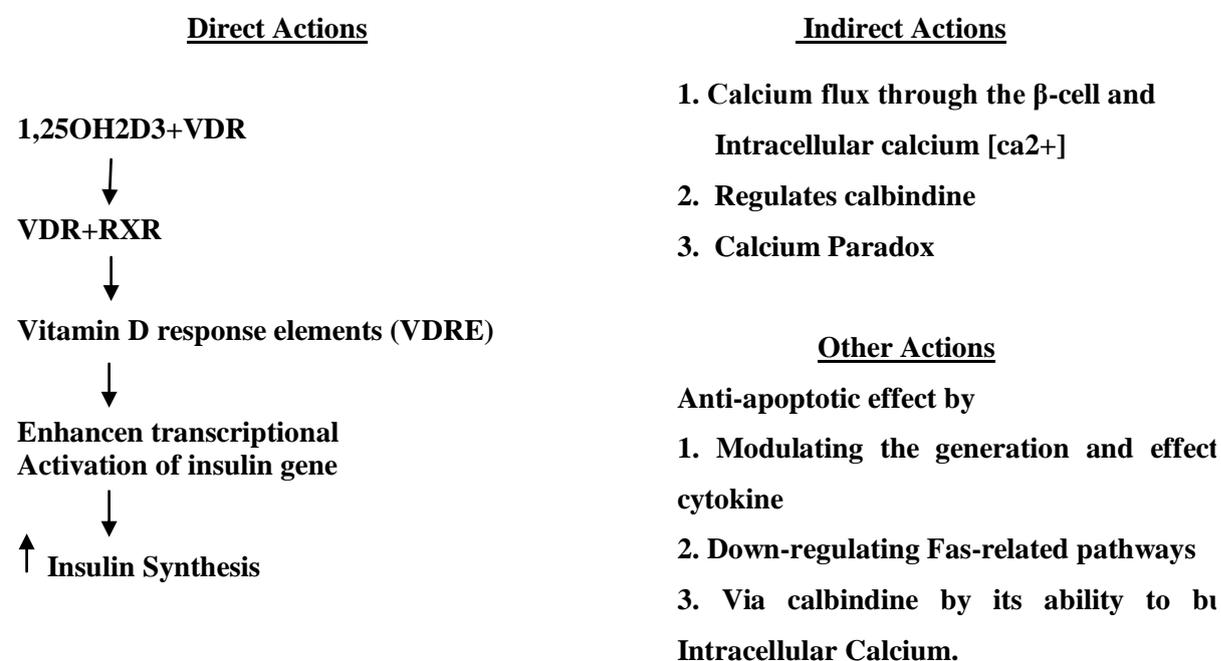
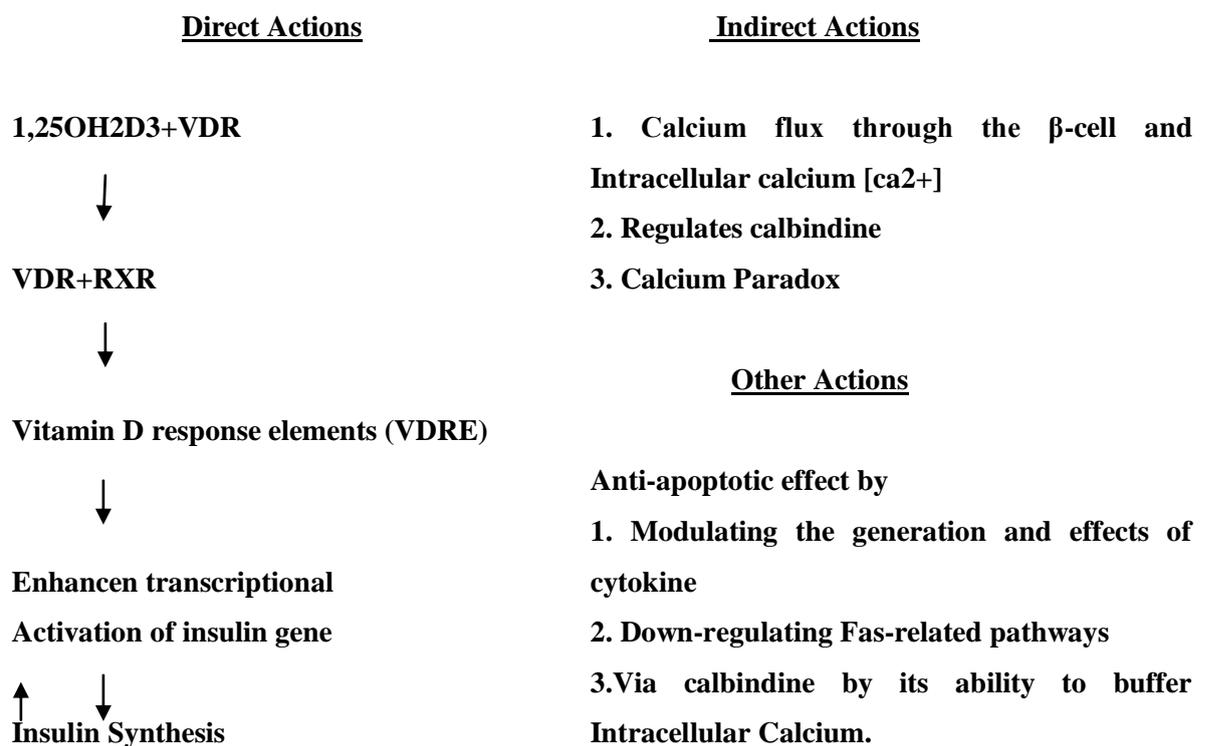
Le traitement avec la 1, 25-dihydroxyvitamine D3 a pu augmenté de manière dose-dépendante les niveaux des deux principaux ARNm de récepteurs de l'insuline (11 et 8,5Kb) présents dans le pro-monocyte humain U-937 cellules. Ces niveaux ont atteint des valeurs maximales (1,8 fois 11Kb et 1,4 fois 8,5Kb) avec l'addition de 1, 25-dihydroxyvitamine D3. Dans ces conditions optimales, l'effet stimulant de la 1, 25-dihydroxyvitamine D3 s'est accompagné d'une augmentation de la réponse à l'insuline pour le transport du glucose dans ces cellules. De plus, de telles augmentations semblent être initiées par une expression accrue du récepteur de la 1, 25-dihydroxyvitamine D3, mesurée au niveau de l'ARN et de la protéine. Ces résultats démontrent que la 1, 25-dihydroxyvitamine D3 agit comme stimulateur génomique de la réponse à l'insuline dans le contrôle du transport du glucose⁽¹⁶⁶⁾.

La vitamine D et l'insuffisance en calcium peuvent influencer négativement la glycémie, alors que la supplémentation combinée avec les deux nutriments peut être bénéfique pour l'optimisation du glucose. Des études observationnelles montrent une association

relativement constante entre les carences en vitamine D et en calcium ou en produits laitiers ; et l'apparition du DT2 qui due à une altération de l'hémostase phosphocalcique qui est essentielle au processus intra cellulaires ; pour la réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. les résultats d'essais ont montré que la vit D associée et / ou en calcium peut jouer un rôle dans la prévention du diabète uniquement chez les populations à haut risque (intolérance au glucose)⁽¹⁶⁰⁾.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ est le facteur le plus largement exprimé de la famille PPAR des capteurs d'acides gras récepteurs nucléaires. L'analyse par PCR en temps réel des lignées cellulaires du cancer du sein et de la prostate a montré que l'expression (PPAR) δ était augmentée de 1,5 à 3,2 fois après trois heures de stimulation avec l'agoniste naturel du récepteur de la vitamine D (1α , 25-dihydroxyvitamine D3 (1α , 25 (OH 2D3), Ce qui permet de conclure que la vitamine D est un stimulant direct du Peroxysome Proliferator-Activated Receptor Gamma [PPAR γ]. Qui est impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras contenus dans les graisses des muscles et du tissu adipeux, améliorant ainsi la sensibilité de ces tissus à l'insuline⁽¹⁶⁷⁾.

En New Zélande ; une étude chez 81 femmes âgées de 23 à 68 ans en bonne santé mais souffrant d'une carence en vit D $<20\text{ng/ml}$, a montré la présence d'un lien significatif entre l'insulinorésistance et la correction de la vit D par 4000UI /jour durant 6 mois l'impact de la vit D est très efficace contre l'insulinorésistance lorsque le taux de la 25OHD $\geq 80\text{nmol/l}$ ⁽¹⁶⁸⁾.



Source : Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. Hormones (Athens). 2014;13(2):163-81.

Figure 30 : Relation entre vitamine D et sécrétion de l'insuline.

IV.1.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique

Une étude prospective chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans, elle a suggéré une relation inversement proportionnelle entre le statut du patient en vitamine D et la glycémie mesurée à 60 minutes et la concentration d'insuline au niveau systémique mesurée à différents temps 0,60 et 120 minutes suite à une hyperglycémie par une charge de glucose par voie orale⁽¹⁶⁹⁾.

Une autre équipe de chercheurs a confirmé cette corrélation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la glycémie mesurée à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO chez une population de 524 sujets non-diabétiques, d'origine européenne, âgés de 49 à 69⁽¹⁷⁰⁾.

En Liban une étude, chez 381 sujets, âgés de 18 à 30 ans, une relation inverse a été observée entre le taux de 25[OH]D, elle était inversement proportionnel avec la glycémie à jeun uniquement chez les femmes⁽¹⁷¹⁾.

En 2003 à 2006, Une étude de la NHANES a testé la même hypothèse de la corrélation inverse entre la glycémie et le taux de vit D mais uniquement pour la glycémie après 2h lors d'une HGPO. , après ajustement d'IMC, cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h [HGPO] mais pas pour la glycémie à jeun⁽¹⁷²⁾. La relation inverse de l'HbA1c avec la 25[OH] D est plus marquée quand l'IMC est très élevé⁽¹⁷³⁾

IV.2. Composante génétique du diabète de type 1

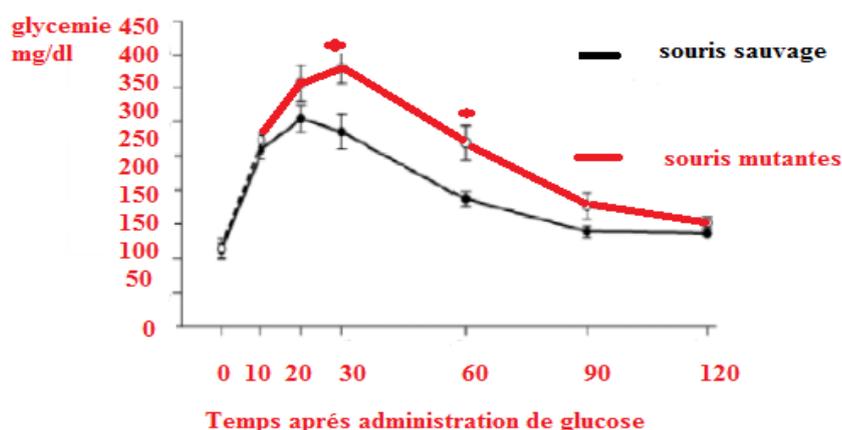
Le polymorphisme génétique au niveau des récepteurs VDR pourrait être incriminé dans la susceptibilité du DT1.

Il a été démontré que la vitamine D a empêché le développement du DT1 chez la souris NOD, par une étude sur le rôle du gène du (VDR) sur un total de 152 familles caucasiennes avec au moins une progéniture affectée ont été génotypées pour quatre polymorphismes qui sont affectés de site de restriction VDR (FokI, BsmI, ApaI, et TaqI). Alors que les polymorphismes :BsmI, ApaI et TaqI sont fortement déséquilibrés les uns par rapport aux autres, épandant aucun déséquilibre de liaison significatif avec le site FokI n'a été observé. Un test de déséquilibre de transmission étendu (ETDT) a été utilisé pour détecter la transmission préférentielle de combinaisons alléliques à la progéniture affectée.

Ces résultats suggèrent un lien entre VDR lui-même ou un gène voisin avec la susceptibilité au diabète de type 1 chez les Allemands, confirmant les observations respectives faites précédemment chez les Indiens d'Asie⁽¹⁷⁴⁾.

L'évaluation de polymorphisme du gène de la VDR peut contribuer à prédire le profil d'apparition chez les individus présentant un risque élevé de diabète de type T, une étude sur le polymorphisme du gène VDR dans DT1 a examiné le polymorphisme Bsm I du gène VDR chez 203 patients diabétiques de type 1 par rapport à 222 témoins, et le lien entre le polymorphisme du gène VDR et le la survenue du DT1 et leur mécanisme d'apparition. Les analyses ont démontrés une fréquence significativement plus élevée de l'allèle B chez les diabétiques de type 1, par rapport aux témoins, et une différence significative dans la fréquence des allèles B entre diabétique T1 en phase aiguë et les témoins, alors que cette différence n'était pas observée entre les diabétiques de type 1 et les témoins. En outre, ils ont trouvé l'existence d'un auto-anticorps associé aux îlots chez le patient par rapport les témoins. Ce qui indique la présence d'une association entre un polymorphisme du gène VDR et le diabète de type 1 en phase aiguë⁽¹⁷⁵⁾.

La mise en évidence d'un VDR non fonctionnel chez des souris afin de visualiser le lien avec une altération de la tolérance au glucose au niveau des cellules périphériques et par la suite une altération de la sensibilité et la capacité sécrétrice des cellules bêta de langerhens du pancréas⁽¹⁶⁴⁾.

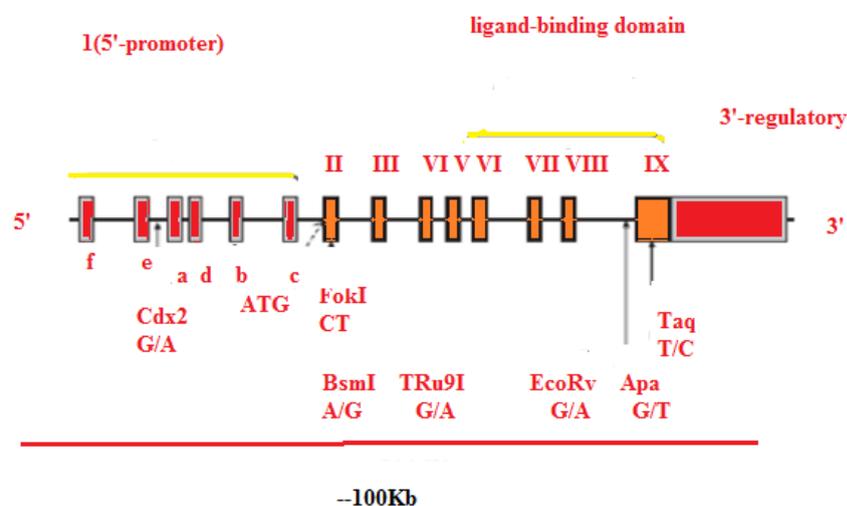


Source: Zeitz, U. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. 2003; p. 509.

Figure 31: Diminution de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel.

Dans les familles du sud de l'Inde ont atteint un diabète insulino-dépendant (IDDM). Des études ont suggéré que le locus du récepteur de la vitamine D peut être un candidat à la susceptibilité génétique à l'IDDM. Ils ont trouvé des preuves d'une association d'un allèle de récepteur de vitamine D particulier avec la susceptibilité IDDM dans cette communauté. Quatre-vingt-treize familles sud-indiennes composées de parents disponibles et d'une progéniture affectée ont été génotypées pour trois polymorphismes du récepteur de la vitamine D en utilisant les enzymes de restriction TaqI, ApaI et BsmI ainsi qu'un microsatellite adjacent situé à 12q14 (D12S85). L'analyse de test de déséquilibre de transmission a été utilisée pour évaluer la transmission préférentielle de marqueurs polymorphes et d'haplotypes avec IDDM⁽¹⁷⁶⁾.

Il y avait une transmission excessive des allèles du récepteur de la vitamine D contenant le site de restriction BsmI à la progéniture affectée dans ces familles. Aucune association n'a été trouvée entre le microsatellite adjacent en 12q14(D12S85) et IDDM. Cette étude suggère qu'un polymorphisme à l'intérieur ou à proximité du gène du récepteur de la vitamine D peut modifier la susceptibilité à l'IDDM dans ce groupe ethnique⁽¹⁷⁶⁾.



Source: Palomer X. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(3):185-97.

Figure 32: Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme.

IV.2.1. Sur les complications du diabète

IV.2.2. Complications cardiovasculaires

Plusieurs recherches scientifiques et analyses permettaient de démontrer le lien entre les taux faibles sériques en 25[OH] D et l'augmentation vertigineuse du risques cardiovasculaires⁽⁸³⁾.

Une étude a été réalisée chez une population de 1739 volontaires âgés de 59 ans en bonne santé mais avec une carence en vit D <à15ng/ml. Cette carence a été évaluée en mesurant les niveaux de (25-OH D. Il y avait une augmentation graduelle du risque cardiovasculaire, chez cette population malgré un ajustement supplémentaire pour la protéine C-réactive, l'activité physique ou la consommation des vitamines et l'amélioration du mode de vie comme la diminution de IMC arrêt du tabac n'ont pas affecté les résultats⁽⁵³⁾.

Une carence en vitamine D est associée à une maladie cardiovasculaire incidente. D'autres études cliniques et expérimentales peuvent être justifiées la correction de la carence en vitamine D qui pourrait contribuer à la prévention contre les maladies cardiovasculaires. Un essai prospectif randomisé contre placebo a prouvé une diminution du profil inflammatoire et d'amélioration de la fonction endothéliale après une supplémentation par vitamine D3. Une autre étude de méta-analyse a confirmé l'effet synergique de la vit D avec le traitement anti hypertenseur contre HTA chez les patients hypertendus ce qui permet de conclure que la forme de la vitamine D un meilleur contrôle de la pression artérielle⁽¹⁷⁷⁾.

Des études d'observation ont trouvé un lien entre les faibles concentrations sériques de 25OHD et un risque du développement cardiovasculaire majeur peut être mortel. Ces observations peuvent s'expliquer à la fois par des effets directs et indirects de la vitamine D sur le système cardiovasculaire⁽¹⁷⁷⁾.

De faibles concentrations de 25 (OH) D et de 1,25-OH 2D sont associées à un dysfonctionnement myocardique qui peut s'aggraver jusqu'à un décès est dû à une insuffisance cardiaque. Des essais interventionnels sont nécessaires pour déterminer si la supplémentation en vitamine D est utile pour le traitement et / ou la prévention des maladies du myocarde. Une étude sur l'effet de la vit D et l'insuffisance cardiaque a montré que 789 malades souffrent d'une carence sévère en vit D<25nmol/l dont 50

sujets sont décédés ou 6.3% du nombre total cependant le groupe de 336 malades avec un taux optimal en vit D75nmol/ l ,6 sont décédés (1.8%) ⁽¹⁷⁸⁾.

IV.2.2.1. Hypertension artérielle

Le lien entre le statut en vitamine D et la pression artérielle sont mal établies en raison de données épidémiologiques contradictoires.

Dans l'étude NHANES, a montré que la carence en 25OHD induit des HTA, mais ce résultat en réalité être la conséquence d'hyperparathyroïdie.

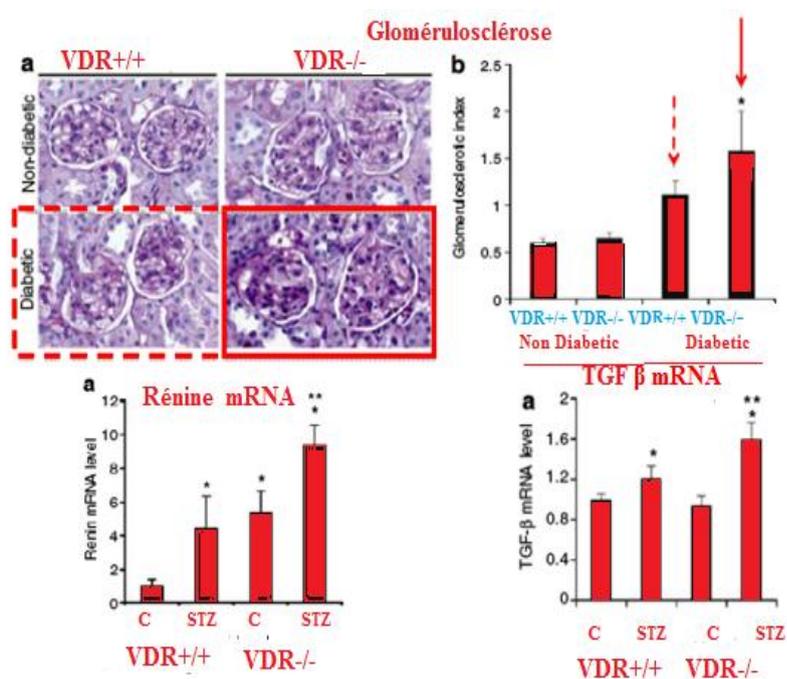
Des taux de vitamine D < 15 ng/ml multiplie le risque d'HTA incidente combiné chez des hommes et des femmes. Des essais randomisés de supplémentation vitaminique de grande envergure sont indispensables pour statuer sur la réalité d'une telle relation ⁽²³⁾.

IV.2.2.2. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

L'effet néphroprotecteur de la 25OHD a été étudié par nombreux chercheurs et analystes afin de confirmer la relation significative entre les taux optimal de la vitamine D et le bon fonctionnement des reins. Des études observationnelle ont démontré l'effet néphroprotecteur et antiprotéïnurique du calcitriol et de ses analogues⁽¹⁷⁷⁾. Car le rein est l'organe principal impliqué dans la synthèse du métabolite hormonal de la vitamine D, et la carence de ce dernier est une caractéristique commune dans les maladies rénales chroniques, même à ses débuts. Les données expérimentales suggèrent que la carence en vitamine D peut à son tour accélérer la progression de la maladie rénale. Les analogues de la vitamine D à faible calcémie ont montré des effets thérapeutiques impressionnants dans divers modèles de maladies rénales, avec des cibles allant de la voie NF-KB au système rénine-angiotensine. Les nouvelles preuves expérimentales et cliniques ont fourni une base solide pour l'exploration continue des analogues de la vitamine D dans la prévention et l'intervention dans les maladies rénales⁽¹⁷⁹⁾.

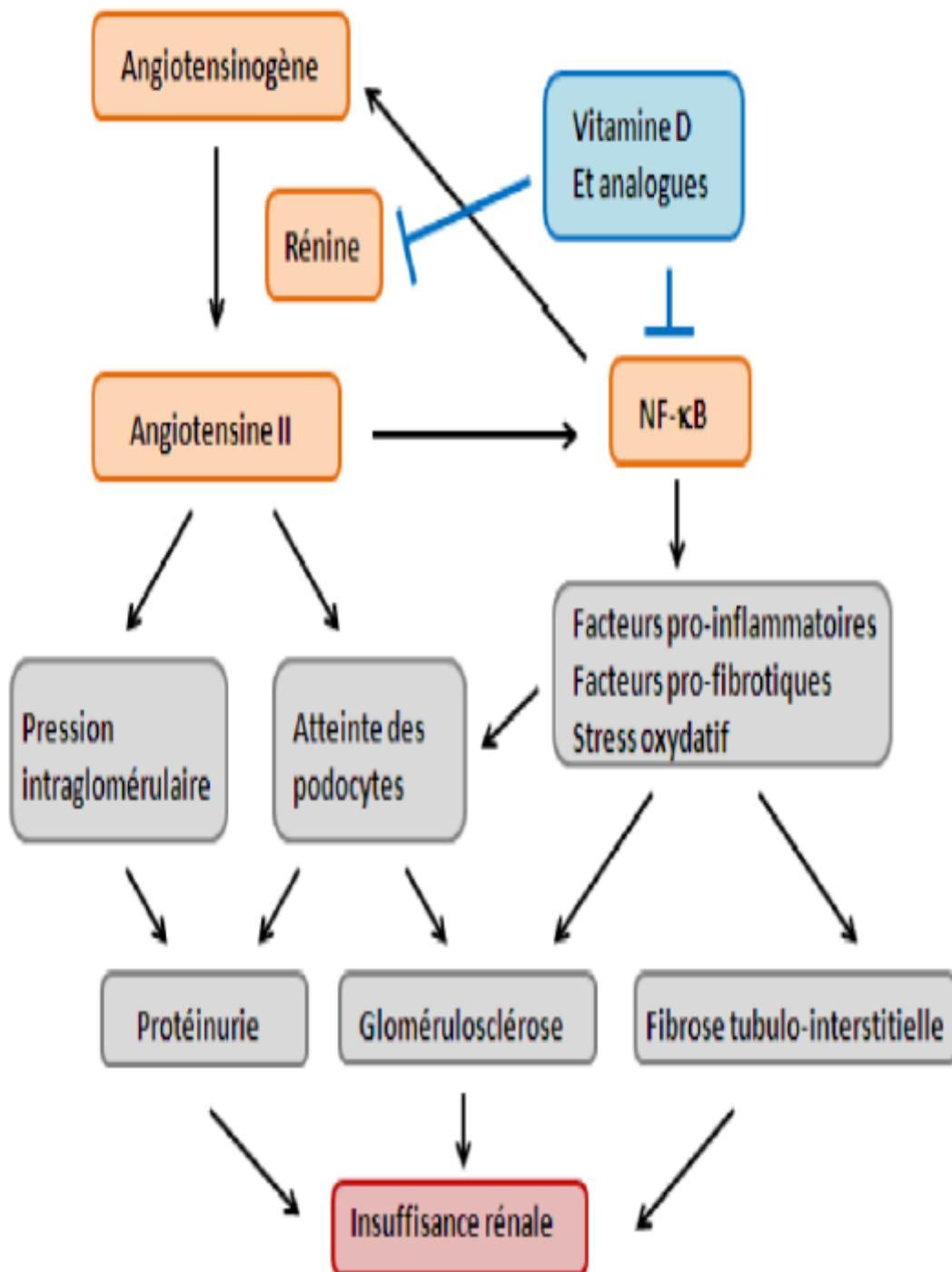
La vitamine D exerce une action néphroprotectrice en supprimant la rénine par voie transcriptionnelle. Ce qui démontre que l'association avec un bloqueur des récepteurs AR2 associé à un analogue de la vitamine D a considérablement amélioré la lésion rénale dans le cas du diabète induit par streptozotocine (STZ) en raison d'inhibition de l'augmentation de la rénine compensatrice par l'analogue de vitamine D. Une étude sur des souris diabétiques type 1 traitées par STZ ont développé une albuminurie et une glomérulosclérose progressive en treize semaines, associées à une augmentation de la

production intra rénale d'angiotensine (Ang) II, et de fibronectine, de TGF- β et de MCP-1 et d'une diminution des protéines diaphragmes fendues. Cependant, le traitement d'association avec le losartan et le paricalcitol a complètement empêché l'albuminurie, rétabli la structure de la barrière de filtration glomérulaire, et nettement réduit la glomérulosclérose et la fibronectine, TGF- β et MCP-1 et inverse le déclin des protéines à diaphragme fendu néphrine, Neph-1, ZO-1 et α -actinine-4. Ces données démontrent que l'inhibition du SRA avec une combinaison d'analogues de la vitamine D et d'inhibiteurs du SRA empêche efficacement la lésion rénale dans la néphropathie diabétique⁽¹⁸⁰⁾.



Source: Zhang, Z. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008. 105(41): p. 15896-15901.

Figure 33: Technique d'Immun-coloration du rein dans les zones glomérulaires et tubulaires avec un anticorps spécifique de l'Angiotensine II.



Source: Sun, J .Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. p. 315.

Figure 34: Impact de la vitamine D sur le contrôle du système Rénine-Angiotensine.

Problématique

La vitamine D n'est pas une vitamine ; c'est une pro-hormone présente dans de nombreux tissus de l'organisme, elle agit comme une hormone stéroïdienne via un récepteur nucléaire, en activant la transcription de plus de 500 gènes ⁽¹⁸⁾.

Selon le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, l'Algérie présente toutes les caractéristiques d'un pays en transition nutritionnelle. Cette transition est caractérisée par la coexistence d'une malnutrition par carences globales ou spécifiques et le surpoids et/ou l'obésité. Cette situation implique la nécessité d'une action dès le plus jeune âge , car la santé et le bien-être sont des notions fortement liées au comportement alimentaire ⁽¹⁹⁾.

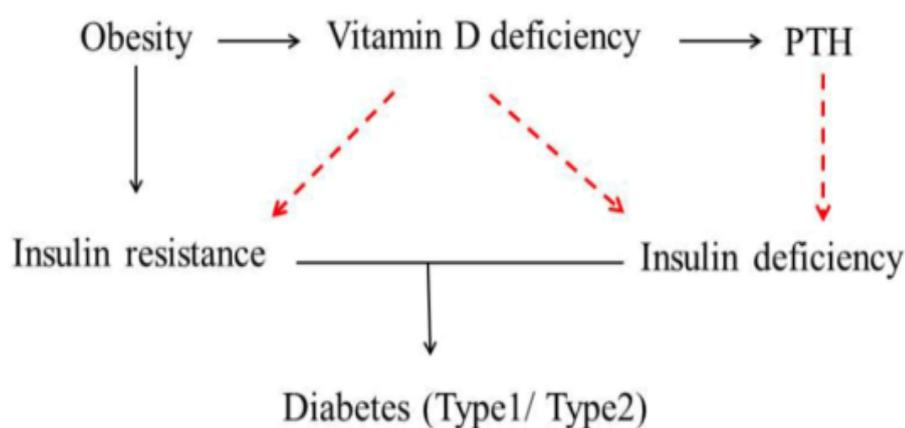
Des nouvelles études épidémiologiques observationnelles humaines permettent de contrôler certaines hypothèses sur l'association entre les taux bas de vitamine D ; et l'augmentation de nombreuses pathologies dont le statut en vitamine D est considérée comme un marqueur de santé global ⁽²⁰⁾.

Ils ont suggéré une relation entre la carence en 25OHD et l'augmentation de la fréquence du diabète type 1, avec plusieurs arguments plaidant pour son intervention. Ils ont montré que l'incidence du diabète type 1 et l'hypovitaminose D engendrent la diminution de la sécrétion et la production de l'insuline⁽²¹⁾.

La vitamine D est un immunomodulateur puissant jouant un rôle important dans le métabolisme du glucose/insuline et augmente l'efficacité de l'insuline⁽²²⁾.

La carence en vitamine D prédispose les individus au diabète de type 1 et de type 2, et les récepteurs de sa forme activée, la 1- 25dihydroxyvitamineD3, ont été identifiés à la fois dans les cellules béta langerhens et dans les cellules immunitaires. Il a été démontré que cette hypovitaminose D perturbe la synthèse et la sécrétion d'insuline chez l'homme provoquant le diabète⁽²³⁾.

Citons l'existence d'un gradient Nord-Sud marqué, et discutons l'hypothèse du déclenchement de la maladie diabétique, par un facteur exogène avec une variation saisonnière ; définie et piloté par un ou plusieurs autres déterminants environnementaux .En outre, il existe une série de facteurs modifiant le devenir et le rythme du processus. En conséquence, l'évolution vers le diabète de type 1 clinique nécessite généralement la combinaison malheureuse de la susceptibilité à la maladie génétique, un déclencheur diabétogène, et une forte exposition à un antigène moteur⁽²⁴⁾ ; et une corrélation inverse entre la température moyenne et le nombre d'heures d'ensoleillement et l'incidence du diabète⁽²⁵⁾[Figure 35].



Source: Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. The American journal of clinical nutrition, 2004. 79(5): p. 820-825.

Figure 35 : Hypovitaminose D et diabète.

Objectif de l'étude

❖ Objectif principale

Evaluer le statu de la vitamine D chez les enfants diabétique type 1.

❖ Objectifs secondaires

- ✓ Comparer les concentrations de la vit D chez les enfants DT1 par rapport à la fratrie et aux autres enfants témoins.
- ✓ Etudier les effets de la supplémentation en vit D sur l'équilibre du diabète et en même temps corriger la carence de cette population.

Partie Pratique

CHAPITRE V

Matériel et Méthodes

V. Matériels et méthodes

V.1.Type de l'étude

C'est une étude transversale descriptive à visée analytique, avec la mise en œuvre d'une supplémentation en vitamine D concernant l'évaluation du statut vitaminique D chez l'enfant diabétique de type 1 âgés de 1 an à 15 ans.

Lieu de l'étude :

L'étude s'est déroulée au niveau du service de pédiatrie à l'EHS de Tlemcen.

V.2. Population d'étude

Patients des deux sexes, âgés entre 1 à 15 ans, récemment diagnostiqués avec un DT1 consultants au niveau du service pédiatrie et /ou ayant été hospitalisés dans le service pour diabète soit de façon recrudescence soit en cas d'instabilité glycémique, et d'autres maladies dont le diabète est découvert pour la première fois.

Critères d'inclusion :

- Patients diagnostiqués avec DT1
- Patients ont été diagnostiqués 1 an avant le début de notre étude
- Agés de 1-15 ans.
- Hospitalisés ou consultés au niveau de service de pédiatrie A EHS (mère- enfants) Tlemcen.
- Consentement éclairé (parent ou tuteur légal) (Annexe 1).

Critères de non inclusion :

- Patient Diabétiques de type 2.
- Diabétiques anciennement diagnostiqués (intervalle > à 1 an).
- Patient supplémentés en calcium, vitamine D et compléments vitaminiques dans les trois mois précédant l'inclusion.
- Présentant les maladies diminuant la vitesse du métabolisme de la vitamine D :

- Des maladies thyroïdiennes (hyperthyroïdie et hypothyroïdie)
- Hyperparathyroïdie.
- Enter colopathie gastrectomie.
- Maladie cœliaque.
- Maladie de Lob-Stein, séquelles de brûlures étendues.
- Syndrome néphrotique.
- Insuffisance rénale (clearance à la créatinine ≤ 30 ml/mn).
- Insuffisance hépatique, tumeurs osseuses, granulomatoses type sarcoïdose et tuberculose.
- Patient sous des traitements inhibant le métabolisme de la vitamine D :
 - Les anticonvulsivants.
 - Les corticoïdes.
 - La rifampicine dans les trois mois avant le début de l'étude.

V.3. Recueil des données

Le recueil des données du questionnaire a été réalisé par l'enquêteur principal, (Annexe1)

V.2. Critères d'évaluation

V.2.1 Déroulement de l'étude

Selon un programme organisé au niveau du service de pédiatrie :

Les cas sont recueillis à partir du registre d'hospitalisation du service puis contactés par téléphone.

Concernant les enfants hospitalisés, ils sont prélevés sur place après une autorisation écrite des parents.

Un consentement éclairé a été remis aux tuteurs légaux des enfants diabétiques (Annexe 1).

Un questionnaire est présenté aux parents ou tuteur (Annexe 2)

L'examen clinique de l'enfant : concernant la mesure du poids, la taille, évaluation du phototype.

- Le questionnaire contient les données anthropométriques du patient (poids, taille,) afin de trouver l'IMC par les courbes de corpulence de PNNS 2010 et les références françaises et l'international Obesity task force IOTF. et de classer les patients Annexe en 3 catégories : insuffisance, normal, surpoids obésité.
- $IMC = \text{poids en Kg} / \text{taille}^2 \text{ en Cm}$
- Les données de l'enfant. (Nom et prénom, sexe, âge résidence).
- Antécédents personnels (pathologies et/ou traitements associées) et familiaux (antécédent du dt1 dans la famille).
- Le niveau socio-économique : est déterminé à l'aide du niveau de revenu et le niveau d'éducation, statut d'emploi.
- L'origine ethnique : pour déterminer lieu de résidence soit au niveau urbain ou rural Selon INSEE (institut national de la statistique et des études économiques) la définition du lieu d'habitat est :

Milieu rural : veut dire une campagne et des espaces cultivés habités, il est contrairement au mode de ville dans la ville, d'agglomération ou de milieu urbain. La campagne est caractérisée par une faible densité par rapport aux milieux urbains environnant, par un paysage à dominante végétale.

Milieu urbaine : l'urbanisme est une appellation pour un air urbaine, surface occupée par des constructions d'habitation et le nombre des habitats très élevés et le niveau économique et administrative, dépend du pays.

Les données de l'exposition solaire des patients diabétiques de type 1 : Une deuxième fiche [Annexe] où sont consignés :

La maman garde malade a répondu à un questionnaire portant sur les principaux facteurs de risque ou protecteurs d'insuffisance en vitamine D ont pris en considération :

- Le type d'habitation humide (appartement) ou ensoleillé (maison avec un jardin)

- Evaluation du temps (en minute passé à l'extérieur en exposant au soleil une surface satisfaisante des os long nus
- Le port de vêtement couvrant : défini par le port d'un voile ou bien des vêtements couvrants le corps entier ; - L'utilisation des crèmes solaires de façon quotidienne ;

Données sur les apports alimentaires si ils sont riches en vitamine D ou non cette enquête alimentaire a été effectué Par la recueille des renseignements sur le régime nutritionnel du patient diabétique type. La méthode la plus utilisée pour évaluer les apports alimentaires des patients c'est le rappel alimentaire des les 24 heures. Cette évaluation de le régime alimentaire afin de déterminer la qualité et la quantité diététique de l'alimentation correcte d'apports vitaminiques D, et la fréquence de la consommation des aliments riche en vitamine D et lactés : exemple (la consommation du lait ou les dérivés lacté enrichit en vitamine D ; Poissons ; les œufs.)

V.2.2. Explorations biologiques

- Dosage de la 25OH D, PTH anti GAD anti Transglutaminase (IgA ,IgG), TSH FT4 anti TPO HbA1C.
- Les prélèvements sanguins ont été effectués le matin au niveau de la veine du pli du coude par un personnel qualifié puis les prélèvements ont été conditionnés dans des tubes spécifiques pour chaque paramètre au niveau du laboratoire de médecine nucléaire et de biochimie et d'immunologie dans la Centre Hospitalier de Tlemcen :
- Après l'étape de prélèvements les tubes ont été passés par l'étape de sérothèque dont chaque tube sera centrifuger qui permettre une séparation entre le sérum et le plasma.
- Au niveau de laboratoire de médecine nucléaire les paramètres suivants : TSH-FT4-25OHD total-PTH.
- Au niveau de labo de biochimie : l'hémoglobine glyqué (HbA1c).
- Au niveau de labo d'immunologie : les anticorps antiglutamate décarboxylase anti GAD.
- Les dosages sériques des paramètres ont été dosés le jour même du prélèvement, sauf le sérum de la 25[OH] D, qui seront préservés dans le congélateur à une température à -20°C de médecine nucléaire, jusqu'à le jour de l'analyse après

chaque 15 jours et les anticorps anti GAD et anti transglutaminase ont été congelés au niveau de laboratoire d'immunologie.

V.3. Principe du dosage

La 25 OH D : a été dosé par une méthode radio-immunologique et a été prélevé par un tube EDTA.

Le HbA1c : a été dosé par une méthode HPLC et a été prélevé par un tube de EDTA

Les anticorps anti GAD : ont été dosés par méthode ELISA et a été prélevé par tube sec.

PTH : a été dosé par une méthode radio-immunologique et a été prélevé par un tube EDTA.

Les anti TPO : a été dosé par une méthode radio-immunologique et le prélèvement par un tube EDTA.

La TSH et FT4 : ont été dosées par une méthode radio-immunologique et le prélèvement par un tube EDTA

V.4. Structure et l'organisation de l'étude

L'étude a été séparée en en trois étapes :

- **Evaluation de la prévalence de l'hypovitaminose D**

Plusieurs revues bibliographiques ont déterminées que la définition la plus approprié de l'hypovitaminose D est :

- Carence sévère en vitamine D [<10 ng/ml].
- Carence en vitamine D de [10 ng/ml à 19 ng/ml].
- Une insuffisance en vitamine D de [20 ng /ml a 29 ng/ml].
- Taux normal en vitamine D > 30 ng/ml.

- **La 2^{ème} étape est concernant Les facteurs influençant le statut vitaminique D**

Age, Sexe, IMC, taille, poids, symptôme de diagnostic, âge de diagnostic, le temps de l'exposition au soleil, phototype, le niveau social, alimentation riche en vitamine D, type de la maison ensoleillé ou humide, les ATCD.

- **La supplémentation en vitamine D3**

Pour corriger l'hypovitaminose selon le profil du patient et son impact sur l'équilibration du diabète qui est évaluée par l'HbA1c avant et après la supplémentation comparativement aux d'autres patients non supplémentés. Après la confirmation de l'absence total d'une contre-indication au traitement vit D₃ (hypercalcémie >2,5mmol/L et la lithiase urinaire) ou hypersensibilité à la vitamine D. La supplémentation est s'effectuée de façon aléatoire en deux groupe supplémenté et non supplémenté (les patients non supplémentés seront supplémenté à la fin d'étude).

- **La confirmation de l'origine auto-immune de DT1 et d'autres conséquences de l'hypovitaminose D**

Par les anticorps anti-GAD et le suivi de d'autres paramètres biologiques TSH, PTH, FT4, anti TPO et les anti Transglutaminase.

Les logiciels utilisés :

- SPSS version 21 pour l'analyse et la saisie des données.
- End note X6 pour les références bibliographiques.
- Le test d'ANOVA pour les tableaux croisés.
- Microsoft Excel version 2007.

Résultats

VI. Résultats

VI.1. Age et Sexe

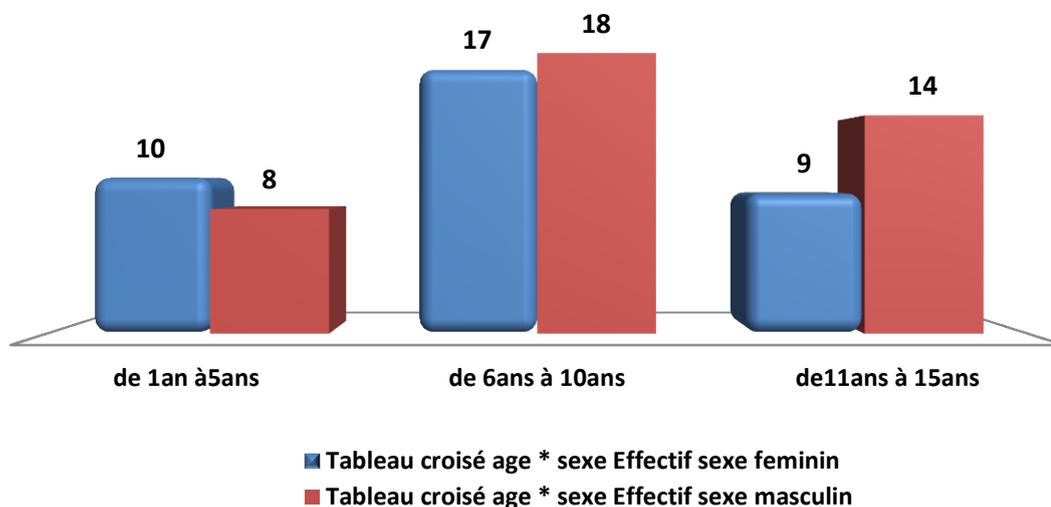


Figure 36: Répartition des patients selon l'âge et le sexe

L'âge moyen des patients est de 8,44 ans \pm 3,54. La médiane est de 9 ans [6 ans -10ans], allant de [2 ans à 15 ans]. Le sex-ratio est de 1,11.

VI.2. Indice de la masse corporelle (IMC)

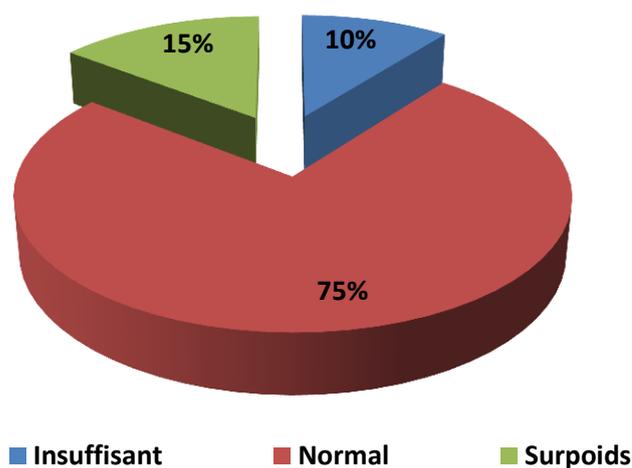


Figure 34 : Répartition des patients selon l'IMC

La détermination de l'IMC en pédiatrie est basée sur les recommandations de l'OMS en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité, l'insuffisance, et le poids normal

chez l'enfant et l'adolescent comme définis dans les courbes de l'OMS, 75 % des enfants DT1 ont un poids normal, 15% sont en surpoids et 10% sont insuffisants.

VI.3. Age de la découverte du DT1

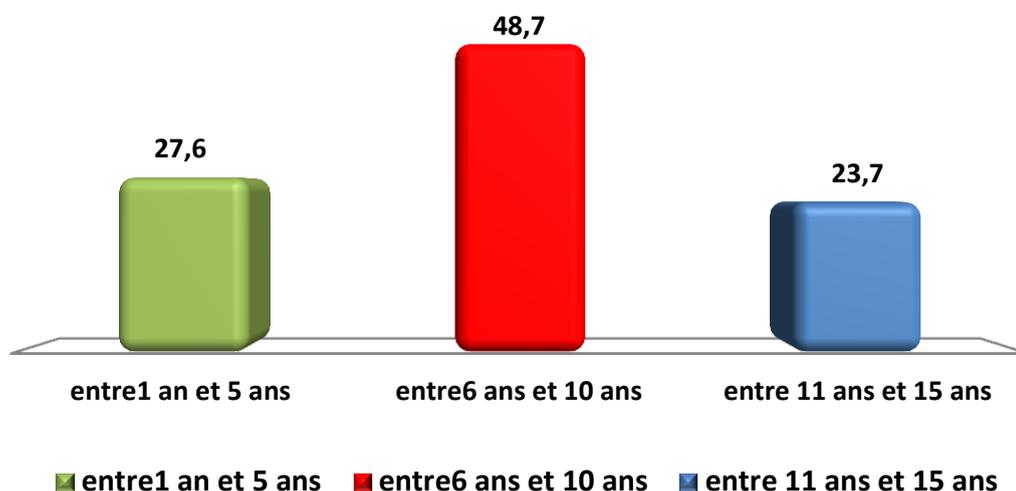


Figure 37: Répartition de la population selon l'âge de découverte du DT1.

- L'âge moyen de la découverte du DT1 est de $7,421 \pm 3,59$. La médiane est de 7, allant de [1 an à 14 ans].
- 27,6% des patients de notre étude ont été diagnostiqués à l'âge entre [1 an et 5 ans], 48,7% [6 ans et 10 ans]. 23,7% [11 ans et 15 ans].

VI.4. Apport alimentaire en vitamine D

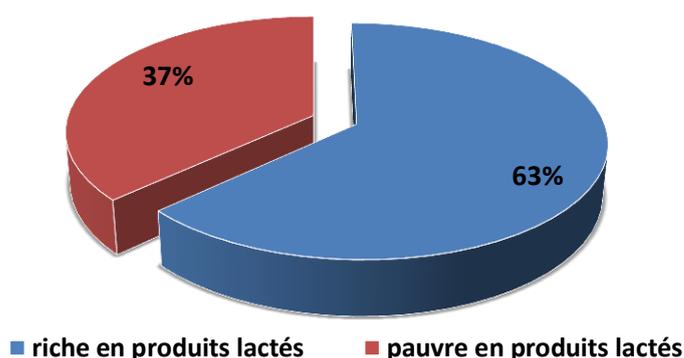


Figure 38: Répartition de la population selon l'apport alimentaire en vitamine D

Dans notre étude 63% des patients de la population générale ont reçu des apports

alimentaires riches en produits lactés. Vs 37% de la population avaient des apports alimentaires insuffisants.

VI.5. Année de la découverte de la maladie

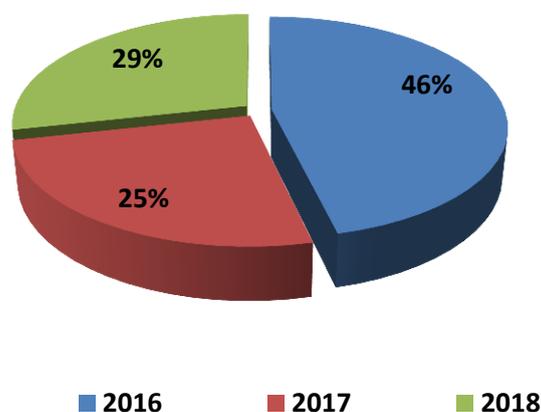


Figure 39: Répartition de la population selon l'année de la découverte du DT1.

Dans notre étude 29% de la population générale a été diagnostiqué en 2018, 25% en 2017 et 46% des patients ont été diagnostiqué en 2016.

VI.6. Prise de la vitamine D durant les premiers mois de la vie

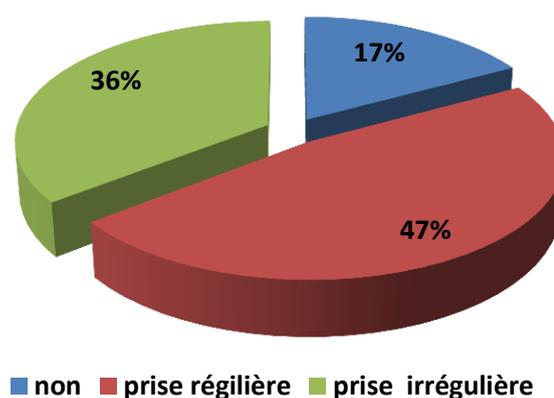


Figure 40: Répartition des patients selon la prise de la vitamine D durant les premiers mois de la vie.

Dans notre étude 17% de la population générale n'ont pas été supplémentés durant les premiers mois de la vie, 47% supplémentés de façon irrégulière. 36% supplémentés de façon régulière.

VI.7. Habitudes alimentaires du patient avant le diagnostic

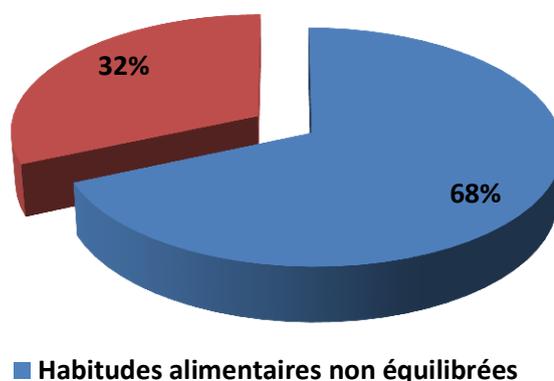


Figure 41: Répartition de la population selon les habitudes alimentaires avant le diagnostic.

Dans la population de notre étude, 32% avaient des habitudes alimentaires non équilibrées, Vs 68% avec des habitudes alimentaires équilibrés.

VI.8. Antécédents familiaux du patient

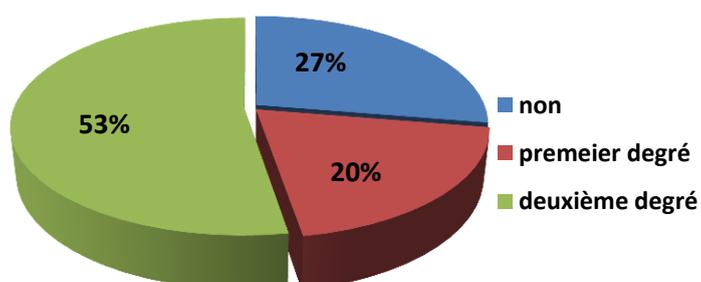


Figure 42: Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète.

Dans la population de notre étude 53% des patients ont des ATCD de deuxième degré et 20% de premier degré. Vs 27% des patients n'ont pas ATCD familiaux de diabète.

VI.9. Temps d'exposition aux rayons solaires

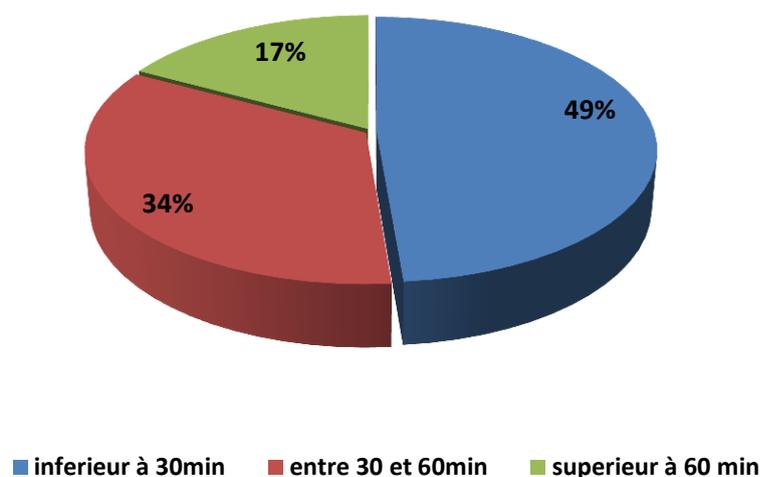


Figure 43: Répartition de la population selon le temps d'exposition aux rayons solaires.

Dans la population de notre étude 34 % des patients avaient une exposition solaire entre 30 et 60 min, et 49% inférieure à 30 min, 17% supérieure à 60 min.

VI.10. Zone d'habitat du patient

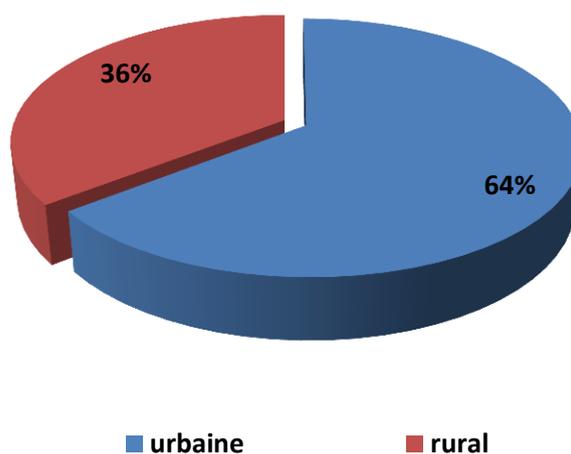


Figure 44: Répartition des patients selon la zone d'habitat

Dans la population de notre étude 36% des malades habitent dans les zones rurales et 64% dans les zones urbaines.

VI.11. Niveau socio-économique

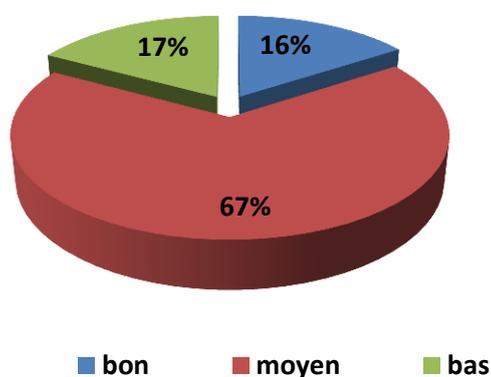


Figure 45: Répartition des patients selon le niveau social économique.

Dans notre population 67% des patients ont un niveau socio-économique moyen et 16% bon, 17% bas.

VI.12. Supplémentation en vitamine D afin de corriger le déficit en vitamine D

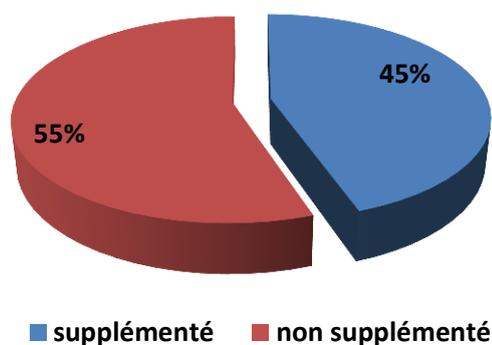


Figure 46: Répartition des patients selon la supplémentation afin de corriger

Le statut de la vitamine D dans notre population a montré que 45% des patients ont été supplémenté en vitamine D selon leur profil en vitamine D. 55% des patients n'ont pas supplémenté.

VI.13. Prévalence de l'hypovitaminose D

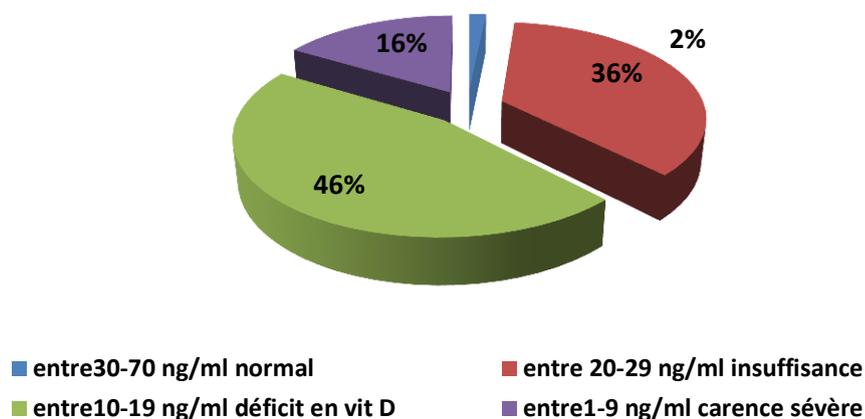


Figure 47: Répartition de la population selon le taux de la vitamine D.

Le taux sérique moyen de la vitamine D est de 17,46 ng/ml \pm 6,65. La médiane est de 17,19 ; allant de [4,44 ng/ml à 37,70 ng/].

Dans la population de 61 patients de notre étude, 36% des patients souffraient d'une insuffisance en vit D avec un taux situé entre 20-29 ng/ ml, 46% souffraient d'un déficit avec un taux situé entre 10-19 ng/ml et 16% avec une carence sévère dont le taux situé entre 1-9 ng/ml. Alors que 2% avaient un taux de vit D normal situé entre 30-70 ng/ml.

98% des patients de notre étude souffraient d'une hypovitaminose D.

VI.14. Taux de la parathormone (PTH)

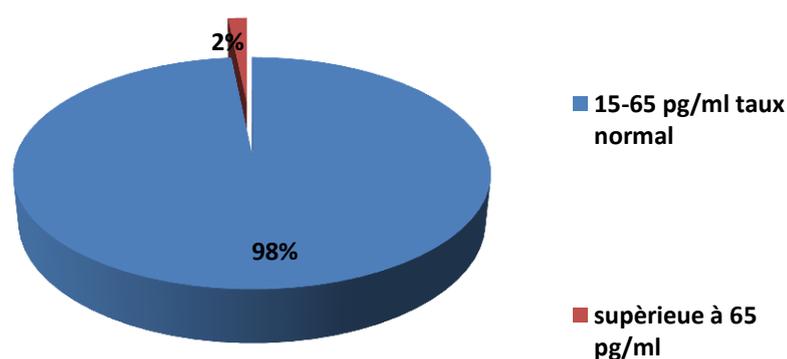


Figure 48 : Répartition de la population selon le taux de la PTH.

Le taux moyen sérique de la PTH est de 36,679 pg/ml \pm 10,69. La médiane est de 37,14pg/ml ; allant [19 pg/ml à 68 pg/ml]

Dans notre population de N=61 patient ,98% avaient un taux de PTH normal situé entre 15-65 pg/ml et 2% avaient un taux de PTH élevé >65 pg/ml.

VI.15. Hémoglobine glyqué chez la population supplémentée

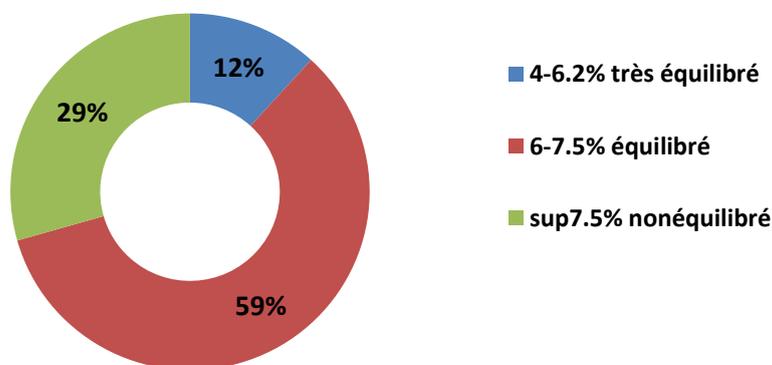


Figure46 : Répartition des taux d’hémoglobine glyqué selon la correction de la vitamine D

Le taux sérique moyen est de 7,30% ± 1,07. La médiane est de 7,40 %.le minimum est de 4,50 %. Le maximum est de 10%.

Dans la population de N= 34 patients ont été supplémentés en vit D3 afin de corriger leur hypovitaminose, 59 %de cette population avaient un taux de HbA1c équilibré situé entre 6-7,5% et 12% avaient un taux d’HbA1c très équilibré situé entre 4-6%. Cependant 12% de la population générale avaient un taux d’HbA1c non équilibré supérieur à 7,5%.

VI.16. Hémoglobine glyqué chez la population non supplémentée

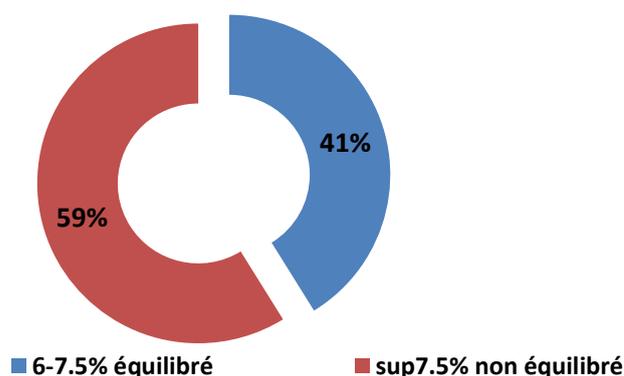


Figure 49: Répartition de la population non supplémentée selon le taux HbA1c.

Le taux sérique moyen est de 7,30 %±1,07 ; La médiane est de 7,40% ; allant de [4,50% à 10%].

Dans notre population non supplémenté de (N=34), 41% des patients avaient un taux de l'HbA1c équilibré entre 6-7,5%. 59% des patients ont un taux d'HbA1c non équilibré supérieur à 7,5%.

VI.17. Taux de thyrotropine (TSH)

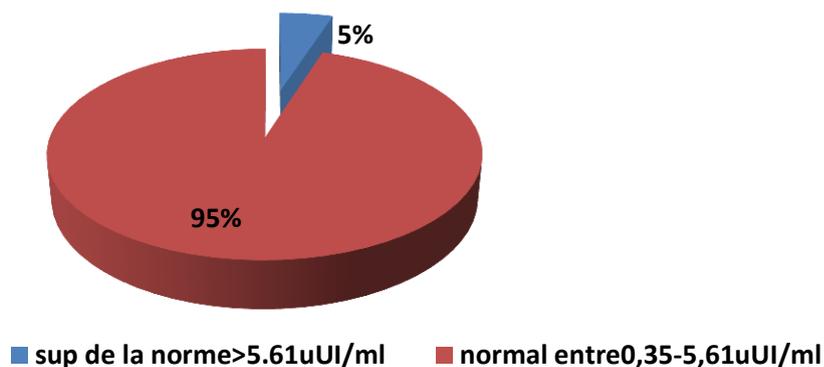


Figure 48 : Répartition de la population selon le taux de la TSH.

Le taux sérique moyen de la TSH est de 2,78 uUI/ml 2,66. La médiane est de 2,1 uUI/ml. [0,65 uUI/ml à 20,09 uUI/ml].

Dans notre population de (N=61) patients, 5% des patients souffraient d'une élévation de la TSH >5,61 uUI/ml et 95% avaient une TSH normal situé entre 0,35-5,61 uUI/ml.

VI.18. Taux de la T4 libre

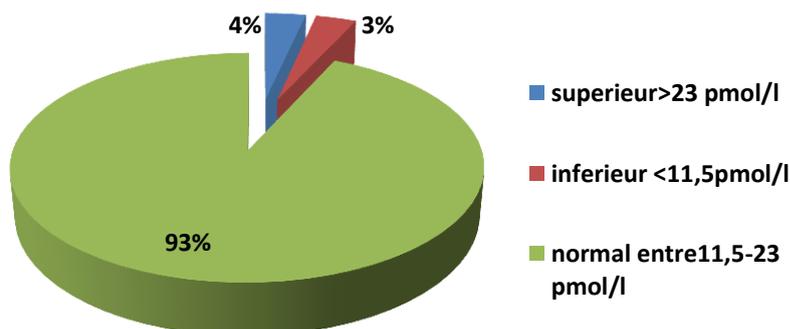


Figure 50: Répartition de la population selon le taux de la FT4.

Le taux sérique moyen de la FT4 est de 16,92 pmol/l 2,51. La médiane est de 17,13 pmol/l. [24,81 pmol/l à 10,32 pmol/l].

Dans notre population (N =61), 93% des patients avaient des taux normaux de la FT4 situé entre 11,5-23 pmol/l, et 4% au dessus de 23 pmol/l. 11,5% au dessous 11,5 pmol/l.

VI.19.Taux des anti thyroglobulines (anti TPO)

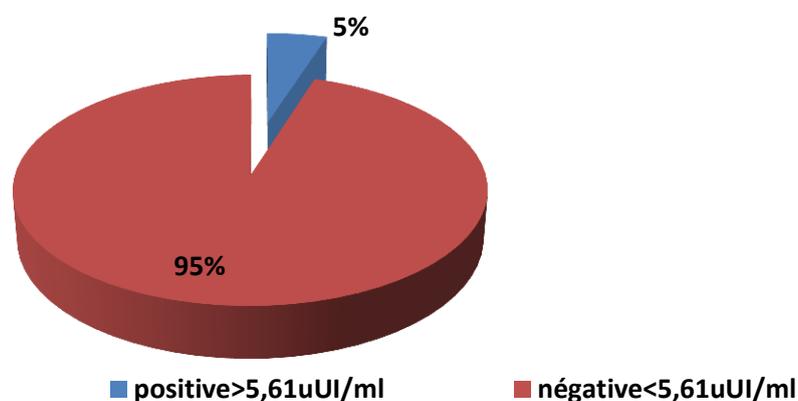


Figure 51: Répartition de la population selon le taux des anti corps anti-TPO.

Le taux sérique moyen est de 2,54 u UI /ml ± 7,76. la médiane est de 0,8. [0,1 u UI/ml à 55,10 u UI/ml].

VI.20.Taux des auto-anticorps de la décarboxylase de l'acide glutamique (GADA) :

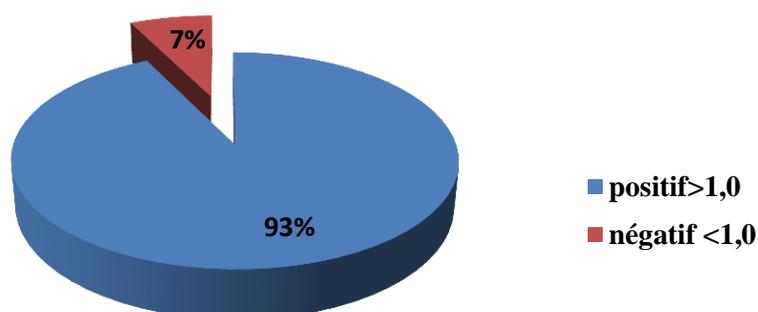


Figure 52: Répartition de la population selon le taux des auto-anticorps GADA.

Notre étude a rapporté que 93 % de la population avaient des anti corps anti GAD positives. Vs 7% n'avaient pas des anti corps anti GAD dans le sérum plasmatique se qui permet de dire que l'origine de leurs diabète n'est pas auto-immune, alors c'est un autre type de diabète.

VI.21. Taux de la vitamine D chez une population diabétique par apport à leur fratrie :

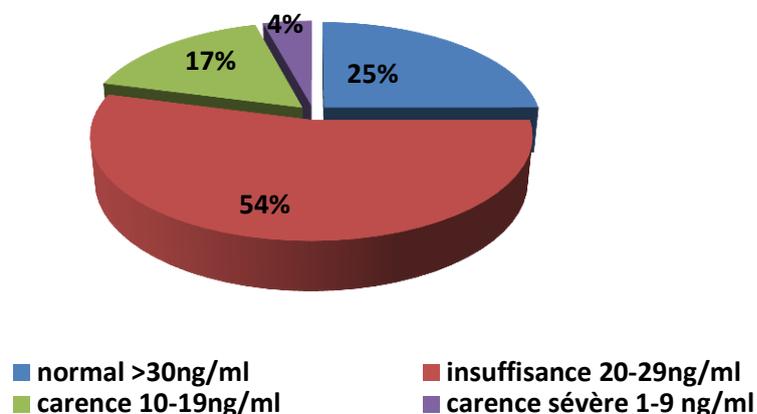


Figure 53: Répartition de la population de la fratrie selon le taux de la vitamine D.

Dans la population fratrie de N= 24 patients ,25% de la fratrie ont un taux de la vitamine D normal > 30ng/ml, 54% une insuffisance en vit D situé entre 20-29 ng/ml. 17% une carence en vit D 10-19 ng/ml.4% de la fratrie une carence sévère situé entre 1-9 ng/ml.

VI.22. Taux de la vitamine D chez la population diabétique :

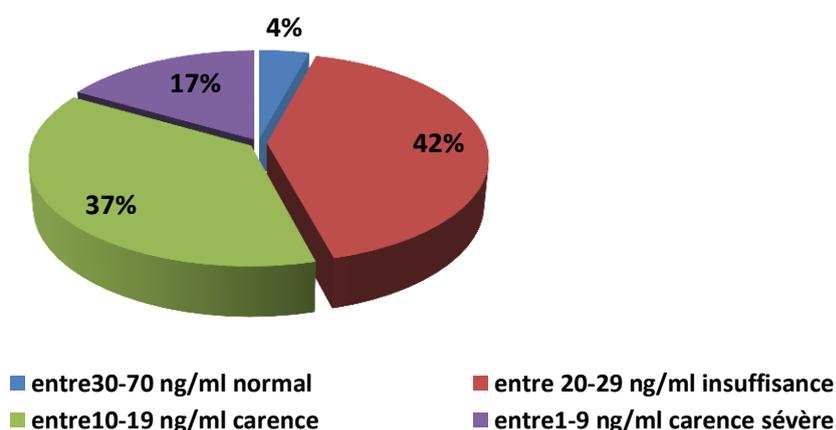


Figure 54: Répartition de la population des diabétiques selon leur taux de la vitamine D.

Dans une population N=24 patients diabétique 42% des patients avaient une insuffisance en vit D situé entre 20-29 ng/ml ,37% une carence en vit D dont le taux

situé entre 10-19 ng/ml. 17% une carence sévère dont la concentration sérique située entre 1-9 ng/ml et 4% des une concentration normal située entre 30-70 ng/ml.

VII. Etudes des facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D

VII.1. Facteurs socio-démographiques

Tableau 8 : Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et les facteurs socio-démographiques

Le taux de la vitamine D		Moyenne (ng/ml)	Ecart-type	P
Phototype				
-	Clair (n=17)	17,99	8,091	NS
-	Mat (n=11)	16,65	4,42	
-	Brun (n=33)	17,45	6,09	
Sexe				
-	Masculin (n= 32)	18,42	6,66	NS
-	Féminin (n= 29)	16,40	6,59	
Age				
-	1 an à 5 ans (n=16)	17,96	7,99	NS
-	6 ans à 10 ans (n=28)	16,05	6,38	
-	11 ans à 15 ans (n=17)	19,31	5,50	
IMC				
-	Insuffisant (n=4)	20,52	8,51	NS
-	Normal (n=49)	17,51	6,48	
-	Surpoids (n=8)	15,61	7,15	
Zone d'habitat				
-	Urbain (n=36)	16,82	6,10	NS
-	Rurale (n=64)	19,11	7,87	
Type de maison				
-	Humide (n=42)	16,95	6,80	NS
-	Ensoleillée (n=19)	18,59	6,35	
Niveau socio-économique				
-	Bon (n=12)	17,28	6,50	NS
-	Moyen (n=39)	17,24	7,01	
-	Bas (n=10)	18,51	5,89	

Notre étude n'a montré aucune association statistiquement significative entre le taux sérique en vitamine D avec le phototype, ni avec le sexe, ni l'âge, ni l'IMC, ni la zone d'habitat ni le type de la maison ni le niveau socio-économique (tableau 8).

VII.2. Facteurs endogènes et exogènes influençant le taux de la vitamine D

Tableau 9 : Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et les facteurs endogènes et exogènes

Le taux de la vitamine D	Moyenne (ng/ml)	Ecart-type	p
La fréquence d'exposition au soleil			
- <30 min (n=33)	17,94	7,67	NS
- Entre 30-60 min (17)	15,29	5,74	
- >60 min (n=11)	17,36	3,47	
Apports alimentaires en vitamine D			
- Riche en produits lactés (n=36)	17,92	6,99	NS
- Pauvre en produits lactés (n=25)	16,79	6,22	
Prise durant la 1 ère année de la vie			
- Non (n=7)	18,14	4,80	NS
- Prise régulière (n=30)	16,31	7,11	
- Prise irrégulière (n=24)	18,70	6,50	
PTH			
- Entre 15-16 pg/ml (n=60)	17,50	6,70	NS
- Supérieur à 65 pg/ml (n=1)	15,00	00	

Notre étude n'a montré aucune association statistiquement significative entre le taux sérique en vitamine D avec la fréquence d'exposition au soleil, ni avec les apports alimentaires en vitamine D, ni avec la prise de la vit D en 1 ère année de la vie, ni avec PTH.

VII.3. Taux de la vitamine D chez la fratrie

Tableau 10: Répartition de la population selon le taux de la vitamine D et le taux de la vitamine D chez la fratrie.

Le taux de la vitamine D (ng/ml)	Le taux de la vitamine D chez la fratrie				P
Les moyennes en vit D (ng/ml)	30-70 ng/ml Normal (6)	20-29ng/ml Insuffisant (13)	10-19 ng/ml Carence (4)	1-9 ng/ml Carence sévère (1)	NS
	20,67±4,78	19,57±8,63	14,67±6,57	8,00±0,00	

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D chez la population diabétique N=24 et le taux de leur fratrie N=24 ne présente aucune relation significative (tableau 10).

VII.4. La comparaison entre le taux de l'HbA1c avant la supplémentation et l'HbA1c après la supplémentation.

Tableau 11: Comparaison entre le taux de l'HbA1c avant et après la supplémentation.

Le taux de la vitamine D	Moyenne	Ecart type	P
HbA1c avant la supplémentation	9,4103	2,02607	
HbA1c après la supplémentation	7,9229	1,52045	0,000

La comparaison entre le taux de l'HbA1c avant la supplémentation (9,41 %) et l'HbA1c après la supplémentation (7,92%) a montré une relation statistiquement significative avec une nette diminution du taux de l'HbA1c après supplémentation en vitamine D (tableau11).

Discussion

Discussion

A la lumière des données proviennent des études épidémiologiques^{(3),(181),(183)} concordantes qui ont démontré un lien entre le déficit en vit D et le DT1.

On a réalisé cette étude afin d'évaluer le statut en vitamine D des Diabétiques type 1 récemment diagnostiqués âgés de 1 an à 15 ans ; et l'étude des facteurs influençant le statut vitaminique D

L'analyse générale des caractères clinique IMC, âge, poids, taille, zone d'habitat, habitudes alimentaires, supplémentation durant les premiers mois de la vie, ATCD familiaux de diabète, porte sur **76** enfants diabétiques de type 1 hospitalisés dans le service de pédiatrie générale à EHS-Tlemcen pour DT1 inaugural et/ou survenue de complications aiguës pour un DT1 d'une année d'évolution. La prévalence de la vitamine D porte sur 61 patients diabétiques à cause des problèmes au niveau de dosage et le taux de TSH, PTH, FT4, anti TPO. Les anti GAD ont été effectués sur une population de 40 patients à cause de leur prix couteux. On a réalisé une supplémentation en vitamine D chez 34 patients comparativement avec 34 patients non supplémené, concernant la fratrie on n'a pas les moyens pour augmenter la taille d'échantillon donc on a eu uniquement 25 résultats de fratrie.

1. Notre étude a été séparée en trois parties :

1^e partie : le dosage de la vitamine D pour les diabétiques et leur fratrie et le dosage de l'HbA1c (il est noté comme HbA1c de premier contrôle).

2^e partie : le dosage de d'autres paramètres complémentaires pour le diagnostic du DT1 et la supplémentation des patients qui ont souffraient de l'hypovitaminose D.

3^e partie : le dosage de l'HbA1c (noté comme HbA1c du 2^{ème} contrôle) après une supplémentation médicamenteuse et la comparaison avec le premier résultat de l'HbA1c afin d'observer si la supplémentation en vit D peut contribuer à l'équilibration de HbA1c avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Validité interne de notre étude :

- La non participation de certains malades ou perdus de vue par abondant de leurs parents.
- Le manque des réactifs au niveau de laboratoire de médecine Nucléaire a limité la taille d'échantillon de notre étude.
- Les résultats non significatifs sont par rapport à la faible taille de l'échantillon ; mais notre étude pourrait servir de pré-enquête.
- Le bilan de la vitamine D est très couteux à titre privé ce qui a limité la taille de l'échantillon.
- Certains malades sont suivis et contrôlés soit à titre privé ou au niveau d'autres EPSP ce qui a rendu leur suivi difficile.
- Recueil des données difficile car dossiers mal remplis, mais mon enquête était prospective plutôt que rétrospective.
- L'étude a été réalisée pendant une durée très courte de 6 mois afin de soutenir le mois de juin ce qui a rétréci le nombre de malade.

2. Prévalence de l'hypovitaminose D

Notre étude a évalué le statut vitaminique D chez 76 enfants DT1 récemment diagnostiqués au niveau du service de pédiatrie à EHS-Tlemcen pendant une durée de 6 mois (du mois de janvier /2018 au mois de juin/2018).

À nos jours une définition standard pour présenter le statut vitaminique D n'existe pas.

De nombreuses études ont adopté que l'hypovitaminose est définie pour des taux inférieurs à 30 ng/ml. Dans la plupart des études, on distingue que :

- ✓ Un seuil de «carence» ou «déficit» correspond à un taux <à 10 ng/ml (25nmol/ml).
- ✓ Un seuil «d'insuffisance en vitamine D» correspond à un taux entre [10 et 30ng/ml] (25 à 75 nmol/ml).

Notre étude nous a rapporté que **98%** de notre population étudiée souffre d'une hypovitaminose D inférieure à 30ng/ml dont **16%** a présenté une carence sévère inférieure à **10 ng/ml** et **46%** ont présenté une carence modérée et **36%** a présenté une insuffisance en vitamine D. Le statut de la vitamine D normal n'est trouvé que chez 2%.

Cette prévalence de l'hypovitaminose D élevée peut être expliquée par la surcharge pondérale, latitude, la saison, l'hyperpigmentation cutanée, un faible apport alimentaire et une exposition inadéquate à la lumière du soleil. La plupart des aliments qui sont pauvres en vitamine D, la protection par les crèmes solaires et le temps importants passé à l'intérieur des maisons et les bureaux, les écoles, le manque de la sensibilisation sur l'intérêt de la vitamine D chez la société algérienne et le port des vêtements surtout chez les femmes.

Au Nord de l'Inde en 2012, une étude de cas prospective a révélé une prévalence de l'hypovitaminose D chez les 72 patients diabétiques du type 2 pour un taux inférieur à 30 ng/ml, âgés <25 ans, nouvellement diagnostiqués ; et 41 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe ont été étudiés et une durée moyenne de diabète de 10 à 15 ans. Une carence en vitamine D a été observée chez 91,1% des sujets diabétiques et 58,5% des sujets témoins en bonne santé. La moyenne de la 25 (OH) D était significativement faible ($7,88 \pm 1,20$ ng / ml) chez les sujets diabétiques versus $16,64 \pm 7,83$ ng / ml chez les témoins. 60% des cas présentaient une carence sévère en vitamine D, comparativement à 8,3% chez les témoins⁽¹⁸¹⁾.

En Egypte, une étude cas-témoins a évalué le statut en vitamine D chez les enfants et adolescents diabétiques type 1. comprenant 80 cas de DT1 âgés de 6 ans à 16 ans et 40 enfants en bonne santé comme un groupe témoin, de même âge et sexe. Le taux de la 25OHD était très bas chez les enfants diabétiques que le groupe témoin avec une moyenne de ($24,7 \pm 5,6$ ng/ml versus $26,5 \pm 4,8$ ng / ml; $P > 0,05$)⁽¹⁸²⁾.

En Suède (DISS) une étude nationale sur l'incidence du diabète chez des patients âgés de 15 à 34 ans atteints de diabète type 1 et récemment diagnostiqués. À partir d'un suivi de deux ans (1987/1988). Les résultats ont révélé que les taux sériques de la 25OHD chez 459 patients au moment du diagnostic et chez 138 de ces sujets 8 ans plus tard. Et chez 208 sujets en bonne santé comme un groupe témoin apparié selon l'âge et le sexe ; étaient significativement plus bas chez les patients diabétiques de type 1 que chez les sujets témoins ($82,5 \pm 1,3$ vs $96,7 \pm 2,0$ nmol / l; $p < 0,0001$)⁽¹⁸³⁾.

En Finlande, une étude rétrospective épidémiologique et une autre étude récente prospective elles ont révélé le statut de la 25OHD chez les diabétiques DT1 après une mesure du taux de la vit D chez 88 patients atteints le DT1 d'âge moyen 14,6 ans comparativement avec un groupe en bonne santé de 57 sujets d'âge et de sexe appariés.

Ils ont trouvé que le taux moyen de vit D étaient significativement plus bas chez les patients diabétiques type 1 que chez les témoins ($p < 0,01$ vs $p < 0,03$, respectivement)⁽¹⁸⁴⁾.

En Italie, une étude épidémiologique a évalué le taux de la vitamine D chez 82 patients diabétiques type 1 en pédiatrie en parallèle avec 117 témoins non diabétiques appariés selon l'âge, la région géographique et l'époque de la collecte. Les résultats de cette étude ont montré que le taux moyen de la 25 (OH) D était de $54,4 \pm 27,3$ nmol / L versus $74,1 \pm 28,5$ nmol / L chez les témoins ($P = 0,0001$). Les enfants / adolescents diabétiques présentaient des taux déficients en vitamine D 25 (OH) D (soit 72,5 nmol / L) dans 48,8% des cas versus 17,9% chez les témoins ($P = 0,0001$)⁽¹⁸⁵⁾.

Au Koweït, une étude a évalué le taux de la vitamine D chez 216 enfants arabes koweïtiens atteints le DT1 et 204 sujets témoins bonne santé, appariés selon l'âge et le sexe. La population diabétique présentait une déficience en vitamine D plus bas que la population témoin 84% versus 77% ($p = 0,046$). Collectivement, l'état déficitaire < 20 ng/l et insuffisant < 29 ng/l en vitamine D a été détecté chez 99% des patients DT1 comparativement à 92% des témoins ($p = 0,027$)⁽¹⁸⁶⁾.

Une étude épidémiologique chez 60 saoudiens diabétiques du type 1 et chez 60 sujets en bonne santé. L'âge moyen des patients était de $25,9 \pm 16,1$, ans et $36,7 \pm 3,6$ ans chez les témoins. Une mesure de la 25OHD sérique a montré que les concentrations moyennes de 25OHD étaient significativement plus faibles chez les patients DT1 que chez les témoins $28,1 \pm 1,4$ nmol / L versus $33,4 \pm 1,6$ nmol / L⁽¹⁸⁷⁾.

L'étude de Qatar sur la corrélation de la carence en vitamine D avec le DT1 a rapporté une présence d'une carence en vitamine D chez 90,6% des enfants qatari ont atteints le DT1 par rapport à 85,3% chez les témoins⁽¹⁸⁸⁾.

3. Facteurs potentiels influençant le taux de la vitamine D

3.1. Age

Notre étude a montré que la prévalence du taux de la vitamine D ne présente aucune liaison significative avec l'âge, cependant les taux sériques moyens sont presque égaux dans toutes les tranches d'âge mais en remarquant que le taux sérique moyen pour la tranche d'âge de 6- 10 ans (**$16,05 \pm 6,38$**) est faible que chez la tranche d'âge de 1-5 ans (**$17,96 \pm 7,99$**) et que chez la tranche d'âge de 11 ans -15 ans (**$19,31 \pm 5,50$**).

Dans notre étude, l'effet défavorable de l'âge sur le statut de la vitamine D pourrait être expliqué par une exposition solaire très faible et la majorité des patients de notre population sont habités dans des maisons enfermées ce qui diminue le temps passé à l'extérieur ou par l'allaitement maternel car la vitamine D ne passe pas vers le lait de la mère et même la majorité des aliments ne sont pas enrichis par la vitamine D. Ainsi le nouveau mode de vie attire l'enfant vers l'intérieur de la maison avec les jeux de vidéos, la télévision et temps importants dont ils ont passé dans les classes des écoles avec une faible activité sportive en plein air.

En parallèle, une étude transversale a été réalisée à Djeddah, en Arabie Saoudite (2010), dans lesquelles 510 enfants en bonne santé âgés entre 4 à 15 ans. La mesure des taux de la 25OHD a montré que la moyenne d'âge est de $8,36 \pm 2,85$ ans, liée à une augmentation significative de risque de la carence en vitamine D avec un âge plus avancé ($P = 0,000$)⁽¹⁸⁹⁾.

D'autre part, une étude américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a montré que la prévalence des taux sériques de 25 (OH) D < 75 nmol / L était plus élevée chez les enfants de 6 à 11 ans (73%) que chez les enfants de 1 à 5 ans (63%)⁽¹⁹¹⁾.

Selon Nakano, l'étude Japonaise a évalué les taux sériques de la 25-hydroxyvitamine D (25OH-D) chez les enfants. L'étude a inclus 290 nourrissons et jeunes enfants en bonne santé âgés de 0 à 48 mois. Les concentrations sériques moyennes de 25OH-D étaient significativement plus bas pour le groupe d'âge le plus faible de 0 à 5 mois 19 ng / ml versus a le groupe d'âge de 5-15 mois ($n = 94$), 30 ng / ml ; et l'âge de 16-48 mois ($n = 146$), 30 ng/ml. ($p < 0,01$) ; cette carence a été très sévère chez les enfants sous allaitement maternel car la vit D ne passe pas vers le lait de la mère⁽¹⁹²⁾.

En plus, en Koya indiens, une étude transversale de 290 écoliers (129 garçons) âgés de $10,7 \pm 2,9$ ans afin de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D et l'association de la vitamine D sérique avec les facteurs de risque de diabète chez les enfants, a montré la présence d'une corrélation inverse significative entre [25 (OH) D] et l'âge ($r = 0,14$)⁽¹⁹³⁾.

3.2. IMC

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vitamine D et l'IMC ne présente aucune relation significative. Probablement ces résultats sont expliqués par le nombre faible des malades dans notre étude qui ont un surpoids et l'absence totale des patients présentant une obésité dont la majorité avait une IMC normale qui n'affecte pas la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse chez les patients en surpoids. Mais le taux sérique moyen de la vitamine D chez la population en surpoids est plus faible (**15,61±7,15**) que chez la population normale (**17,51± 6,48**).

Contrairement au rapport du Koya de l'Inde, sur la corrélation de la carence en vitamine D avec l'IMC a montré qu'il existe une corrélation inverse significative entre [25 (OH) D] et l'indice de masse corporelle (IMC) ($r = 0,16$)⁽¹⁹³⁾.

D'autre part, l'étude Egyptienne cas-témoins comprenant 80 patients diagnostiqués DT1 âgés de 6 à 16 ans et 40 enfants en bonne santé avec un âge et un sexe comparables comme groupe témoin a montré une corrélation négative significative entre la vitamine D et l'IMC sérique ($r = -0,643$, $p < 0,01$)⁽¹⁸²⁾.

Les résultats de l'enquête nationale sur la nutrition et la santé 2001-2004 aux États-Unis qui ont trouvé que l'obésité a été très élevée chez les adolescents et montrant que la prévalence du syndrome métabolique était 3,8 fois chez cette population obèse dont les taux de 25 (OH) D étaient inférieurs à 15 ng / ml avec un taux supérieur à 26 ng / ml⁽¹⁹⁴⁾.

Ainsi, Çizmecioğlu a trouvé que la carence en vitamine D et l'insuffisance sont fréquentes chez les écoliers obèses et en surpoids, en particulier chez les filles. L'obésité pourrait être un facteur de risque en termes d'hypovitaminose D chez les adolescents⁽¹⁹⁵⁾.

En outre, une étude Américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a montré que la prévalence des taux sériques de 25 (OH) D <75 nmol / L était plus élevée chez les enfants de 6 à 11 ans (73%) que chez les enfants de 1 à 5 ans (63%)⁽¹⁹¹⁾.

Enfin, l'étude italienne chez 427 adolescents sains italiens âgés de 10-21 ans a montré que les taux sériques de 25-OH-D étaient inversement proportionnels à l'IMC ($r = -0,141$, $p = 0,007$)⁽¹⁹⁰⁾.

3.3. Sexe

Notre étude n'a montré aucune relation significative entre le sexe et le taux de la vitamine D. Cependant le taux sérique moyen chez les féminins (**16,40± 6,59**) est faible par rapport à celui des masculins (**18,42± 6,66**) avec une sex-ratio est de **1,11**. Donc peut-être ces résultats faibles chez les féminins par rapport aux masculins, ils semblent provenir d'une supplémentation journalière insuffisante en vitamine D, des vêtements à manches longues et d'un mode de vie extérieur limité, et la protection par les crèmes solaires, la taille d'échantillon est très faible.

Ceci concordait avec une étude italienne qui a montré que le sexe ne présente aucune liaison significative avec le statut en vitamine D chez l'enfant⁽¹⁹⁰⁾.

Tandis que l'inverse, a été observé dans une étude transversale d'un échantillon national représentatif de la population américaine a évalué les concentrations sériques de 25 (OH) D reflétant le statut en vitamine D, chez 6 228 personnes âgées de ≥ 20 ans. Les taux plasmatiques de 25OHD étaient significativement plus bas chez les hommes diabétiques que chez les femmes diabétiques au moment du diagnostic ($77,9 \pm 1,4$ vs $90,1 \pm 2,4$ nmol / l; $p < 0,0001$)⁽¹⁹⁶⁾.

D'autre part, les données proviennent de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition 2001-2006 a évalué le taux sérique de la 25OHD chez les enfants américains âgés entre 1 ans à 11 ans , elle a rapporté que la prévalence de la carence en vitamine D est de 71% chez le sexe féminin versus 67 % chez le sexe masculin⁽¹⁹¹⁾.

En parallèle en Arabie Saoudite, l'étude transversale a montré que la prévalence de la carence en vitamine D était 43,14% chez les hommes et 56,86% chez les femmes ce qui montre une incidence statistiquement significative très importante entre la carence en 25 (OH) D et le sexe ($P = 0,019$)⁽¹⁸⁹⁾.

Des résultats similaires ont été observés dans une étude épidémiologique ont décrit le statut de la vitamine D dans la population américaine, elle a rapporté que la prévalence de la carence en vit D est faibles de 5 à 9 nmol / L chez la plupart des mâles, contrairement aux femelles. Elle est liée significativement avec le sexe $p=0,01$ ⁽⁴⁾.

3.4. Phototype

Certaines études ont montré que le taux de la vitamine D3 par une peau claire est augmenté après un temps d'exposition de 10 minutes contrairement pour une peau sombre le taux de vitD3 synthétisée est moins important ⁽³⁾.

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D et le phototype ne présente aucune relation significative. Probablement car la taille d'échantillon est faible et les taux sériques moyens sont presque égaux, les patients de notre étude n'avaient pas une pigmentation très foncée ou ils avaient une exposition suffisante aux rayons solaire, ou peut-être sont des bons consommateurs des produits lactés.

Comparativement ,avec une étude de la cohorte Américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), portant sur des enfants âgés entre 1 et 11 ans, a montré que des taux sériques de 25 (OH) D <75 nmol / L était plus élevé chez les enfants noirs non hispaniques (92%) et hispaniques (80%) par rapport aux enfants blancs non hispaniques (59%)⁽¹⁹¹⁾.

Ainsi, en Italie, l'évaluation des taux de la 25-OH-D et la PTH chez 427 adolescents sains italiens âgés de 10-21ans ; a rapporté que les adolescents noirs avaient une prévalence plus élevée de carence sévère en vitamine D que les sujets blancs 35,3% vs 7,8% respectivement, $p = 0,002$ ⁽¹⁹⁰⁾.

D'autre part, une étude transversale a évalué la concentration sérique de 25 (OH) D chez 168 filles prépubères âgées de 4 à 8 ans vivant dans le sud-est des États-Unis. Les filles noires avaient des valeurs moyennes de 25 (OH) D plus faibles que les filles blanches ($P < 0,01$)⁽¹⁹⁷⁾.

En outre, une autre étude Américaine, a trouvé que la prévalence de la carence en 25 OHD est plus élevée chez les noirs est de 66.87 ± 0.89 que les blancs 40.14 ± 0.88 et la présence d'une liaison significative entre le taux de la 25 OHD et le phototype $p=0,001$ ⁽⁴⁾

Selon **Mansour et Alhadidi**, les Saoudiens noirs avaient des taux plus faibles en 25 (OH) D que les autres populations plus clairs comme les Égyptiens et les autres nationalités, ce qui a montré une liaison significative ($P = 0,01$)⁽¹⁸⁹⁾.

Enfin, la concentration médiane de la 25OHD des filles blanches (37,3 nmol/l (18,3-73,3)) était plus élevée que celle des filles non blanches (14,8 nmol / l (5,8-42,8))⁽¹⁹⁸⁾.

3.5. Durée d'exposition

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vitamine D et la fréquence d'exposition au soleil ne présente aucune relation significative. Ce qui signifie que ce n'est pas un facteur influençant de l'hypovitaminose.

L'hypothèse la plus probable c'est que l'activité intérieure et le nouveau mode de vie sont changés par exemple : passer la majorité du temps dans les écoles, et l'intérieur des maisons est devenu très important ce qui limite le temps d'exposition au rayon solaire à l'extérieur. Et le temps important passé à l'intérieur pendant les journées chaudes et tempérées provoque une faible exposition solaire surtout pendant l'été et l'hiver.

Contrairement, à une étude chez 182 filles noires et blanches a montré qu'il y avait une corrélation directe significative entre les niveaux de 25 (OH) D et la durée de l'exposition à la lumière du soleil⁽¹⁹⁸⁾.

Ainsi, une autre enquête prospective de 232 enfants d'Afrique de l'Est a rapporté que la faible exposition aux rayons solaires influençait le statut de la vitamine D avec une faible synthèse cutanée⁽¹⁹⁹⁾.

En effet, l'étude Saoudienne a trouvé que la durée moyenne de l'exposition au soleil était trop courte $7,64 \pm 7,49$ min / jour < 30 min/jour, reflétant l'absence d'une source importante de vitamine D car la plupart des enfants passent plus de temps à l'intérieur qu'à l'extérieur⁽¹⁸⁹⁾.

A New Delhi (Inde), une étude chez des écolières âgées entre 6-18 ans de différents niveaux sociaux a montré la corrélation significative entre la 25-hydroxyvitamine D sérique et l'exposition au soleil estimée ($r = 0,185$, $p = 0,001$) et le pourcentage de surface corporelle exposée ($r = 0,146$, $p = 0,004$) suggère que ces facteurs liés au mode de vie peuvent contribuer significativement au statut de la vitamine D des écolières apparemment en bonne santé⁽²⁰¹⁾.

De plus, une étude chez 15 sujets a démontré que l'exposition solaire sous une véranda de 30 minutes/ jour pendant 1 mois permettait d'augmenter les concentrations de vitamine D de 7,4 ng/ml comparativement à ceux qui étaient exposés 0 ou 15 minutes/j⁽²⁰²⁾.

Au Qatar, une étude transversale chez 650 sujets en bonne santé âgés de moins de 16 ans hommes et femmes. La plupart des enfants carencés en vitamine D n'avaient aucune exposition à la lumière du soleil (57,5%)⁽²⁰³⁾.

L'urbanisation développée et l'augmentation du temps passé à l'intérieur des bureaux peuvent entraîner une diminution du temps passée à l'extérieur engendrant une hypovitaminose D, même pour une pigmentation claire ⁽¹⁸⁹⁾.

3.6. Taux de l'Hémoglobine Ac1

Notre étude a montré la présence d'une association significative entre l'HbA1c avant la supplémentation et l'HbA1c après la supplémentation avec un $p=0.00$. Probablement la supplémentation en vit D3 a contribué à l'amélioration et l'équilibration de l'HbA1c par augmentation de la sensibilité au glucose et la réponse des tissus à l'insuline.

Des résultats similaires aux données proviennent de l'enquête sur la cohorte de naissance britannique de 1958, âgée de 45 ans (2002-2004) ont montré que les taux sériques de 25 (OH) D étaient inversement corrélés à l'HbA1c indépendamment de la graisse corporelle, impliquant des concentrations de glucose ambiant plus élevées chez les enfants ayant des concentrations en vitamine D plus faibles⁽¹⁷³⁾.

Cependant au Kuweit, une étude a inclus 216 enfants arabes koweïtiens avec DT1et chez 204 sujets Koweïtiens était appariée selon l'âge et le sexe, en bonne santé, non diabétiques a montré qu' il n'y a aucune différence significative observée en ce qui concerne l'HbA1c ($P > 0,05$)⁽¹⁸⁶⁾.

L'étude de cas prospective du nord de l'Inde a trouvé que les niveaux de vitamine D n'étaient pas corrélés avec le paramètre biochimique de l'HbA1c ⁽¹⁸¹⁾.

La même résultat a été rapporté par l' étude de la Suède , qui n'a montré aucune corrélation entre les concentrations de 25OHD et les taux d' HbA1c⁽¹⁸³⁾.

Des résultats similaires ont été rapporté par l'étude Egyptienne cas-témoins, qu'il n'y a aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'HbA1c et le statut de la 25OHD ($P > 0,05$)⁽¹⁸²⁾.

3.7. Niveau socio-économique

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D et le niveau socio-économique ne présente aucune relation significative. Probablement que la fréquence la plus élevée du niveau socio-économique moyen est la cause qui peut expliquer ces résultats.

Des résultats similaires ont été montrés par une étude randomisée portant sur les écolières de Delhi apparemment saines (6-18 ans), issues des différents niveaux socio-économiques, a rapporté que les apports en vitamine D ne sont pas liés significativement avec la concentration de 25OHD chez les enfants et adolescents indiens car la carence en vitamine D était fréquente chez les deux groupes, 89,6% des filles de niveau socio-économique bas versus 91,9% des filles de niveau socio-économique bon ⁽²⁰¹⁾.

Ainsi, une autre étude randomisée chez 290 écolières en bonne santé (6-17 ans), 124 des niveaux socio-économiques bas et 166 des couches socio-économiques bonnes ont montré que le niveau socio-économique n'a aucune différence significative avec le statut de la vitamine D présentant une carence en vit D est de 93,7% dans l'ensemble des deux groupes ⁽²⁰⁴⁾.

3.8. Taux de la PTH

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D et le taux de la PTH ne présente aucune relation significative les taux sériques de la PTH étaient normaux dans 99% de la population on supposant que l'hyperparathyroïdie est un déterminant de l'hypovitaminose D dans la maladie osseuse comme le rachitisme beaucoup plus que l'hypovitaminose D dans le DT1.

Des résultats similaires ont démontré des concentrations de PTH normales ou même faibles chez les patients diabétiques ⁽²⁰⁵⁾.

En revanche, l'étude en Arabie Saoudite a montré qu'il y avait une forte liaison significative entre le taux de la PTH et le taux sérique de la 25OHD ⁽¹⁸⁹⁾.

Ceci concordait avec l'étude effectuée par Weng F, qui a révélé que les concentrations de 25 (OH) D étaient inversement corrélées avec les concentrations d'hormone parathyroïdienne ($r = -0,31$ de Spearman, $p < 0,001$) ⁽²⁰⁶⁾.

D'autre part, une autre étude a révélé que les concentrations circulantes de 25 hydroxyvitamine D (25-OHD) chez les immigrants asiatiques et méditerranéens dans les pays d'Europe du Nord-Ouest âgés de 8 ans a trouvé que l'hyperparathyroïdie (PTH supérieure à 85 pmol / l) était très fréquente chez les enfants carencés en 25OHD avec une corrélation significative entre la 25-OHD plasmatique et la PTH a été observée ($r = -0,24$; $P < 0,001$)⁽²⁰⁷⁾.

Des données de référence étaient disponibles auprès de 7564 femmes ménopausées de 25 pays sur les 5 continents à montrer que la PTH sérique est corrélée négativement avec le 25OHD sérique ($r = -0,25$; $P < 0,001$). Cette corrélation négative significative a été observée dans toutes les régions⁽²⁰⁸⁾.

L'étude Egyptienne cas-témoins a trouvé 32,5% de la population générale de diabétiques présentaient une hyperparathyroïdie du type 2 et 67,5% présentait un taux normal d'hormone parathyroïdienne avec une liaison significative et de $p < 0,01$ ⁽¹⁸²⁾.

3.9. Taux de la vitamine D chez la fratrie

Notre étude chez la population fratrie de $N = 24$ patients 75% de la population générale avaient une prévalence d'hypovitaminose D < 30 ng/ml VS 95,5% pour les enfants diabétiques type 1.

Les taux de la vitamine D sont très faibles chez les enfants DT1 par rapport aux taux sériques moyens chez la fratrie. Probablement que l'hypovitaminose D est plus importante chez les enfants DT1 car elle est provoquée par la réaction auto-immune chez les diabétiques qui engendrent une forte baisse en concentration de la 25 OHD par la perturbation de son effet immunomodulateurs de la vitamine D et l'action compensatrice de cette baisse en vitamine D va provoquer un épuisement de la vitamine D sérique.

Le problème majeur dans l'étude est la proportion importante et inattendue d'enfants dans la fratrie en bonne santé et les DT1 présentant une carence en vitamine D (bien que l'Algérie soit un pays ensoleillé). Il y a de plus en plus d'études dans le monde faisant état d'enfants dont le statut en vitamine D est médiocre, y compris la prévalence de la carence en vitamine D varie de 15 à 80%⁽²⁰⁹⁾. Une prévalence accrue chez les enfants et les adolescents d'âge scolaire a été signalée, reflétant les changements de mode de vie moderne⁽³³⁾.

Ainsi, les résultats de l'étude Qatarie, ont révélé que les enfants qataris présentent un risque élevé de carence en vitamine D⁽¹⁸⁸⁾.

Bien que nos données aient révélé que la carence en vitamine D était plus sévère chez les enfants diabétiques comparés au groupe de la fratrie notre étude n'a pas trouvé une liaison significative entre les enfants diabétiques et leur fratrie saine en ce qui concerne les niveaux sériques de vitamine D. La petite taille de l'échantillon était l'une de nos limites dans cette étude.

3.10. Apport alimentaire en vitamine D

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D et les apports alimentaires en vitamine D ne présentent aucune relation significative. Ces résultats donnent la probabilité de penser que notre population suivait un régime riche en vitamine D et sont de bons consommateurs du lait et ses dérivés où ils avaient une exposition solaire efficace qui y 'a compensé l'apport en vitamine D provenant de l'alimentation. Dans notre population les taux sériques moyens de la vitamine D chez les patients avaient un apport alimentaire pauvre en produits lactés est plus faible (**16,79± 6,22**) que les patients avaient un apport alimentaire riche en produits lactés (**17,92± 6,99**). Il est bien montré que l'alimentation riche en produit lacté peut assurer les besoins vitaminiques D par sa richesse en 25 OHD.

Le même résultat sur la non-signification de l'apport alimentaire en vitamine D avec le statut en vitamine D a été démontré par **Das G**, dont la prévalence de l'hypovitaminose D parmi les écolières adolescentes saines dans une école multiethnique des filles dans les quartiers bas n' aucune liaison significative avec l'apport alimentaire en vitamine D⁽¹⁸¹⁾.

Contrairement, à une étude chez 290 enfants, âge moyen: 2,5 ± 1,2 ans avait des niveaux socio-économiques bons a révélé que les apports alimentaires journalières en vitamine D ont une relation significative avec le statut de la 25OHD et ont fourni la plus grande partie de la vitamine D 62%⁽²¹⁰⁾.

Aussi ,un essai contrôlé randomisé chez 290 écoliers en bonne santé âgées de 6-17ans, a démontré une relation significative entre les concentrations de la 25 OHD et les apports alimentaires en vitamine D⁽²⁰⁴⁾.

De plus, une étude chez 142 filles d'origine caucasienne âgées de 12 à 18 ans a révélé les taux de la 25 OH D et les apports alimentaires journaliers en vitamine D chez les adolescentes ont montré qu'il y a une liaison significative directe entre les aliments riches en vit D et le taux sérique de la 25OH D⁽²¹¹⁾.

3.11. Zone d'habitat

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vit D et la zone d'habitat ne présente aucune relation significative. Le taux sérique moyen chez les patients qui habitaient dans les zones urbaines est plus faible (**16,82± 6,10**) que le taux sérique moyen pour les patients qui habitaient dans les zones rurales (**19,11± 7,87**). Ce qui est peut-être lié du fait que les patients vivant dans les zones rurales ont plus de temps d'expositions solaires et des maisons ouvertes avec jardin. Aussi les taux moyens de la vitamine D des patients habitaient dans les maisons humides plus faibles (**16,95 ± 6,80**) que chez les patients habitaient dans les maisons ensoleillées (**18,59 ± 6,35**).

Contrairement, à nos résultats non significatifs sur le lien entre le type de la maison et la zone d'habitat ; une enquête transversale auprès de plus de 2 000 personnes atteintes de SEP ; elle a évalué l'association entre la vitamine D et la localisation géographique ,qui a montré que la latitude et le taux sérique en 25 OHD sont liés significativement avec un OR =1,02 (IC à 95% 1,01-1,04)⁽²¹²⁾.

De plus ,un dosage plasmatique de 25-OH-D a pu être réalisé chez 326 enfants ,l'étude a montré qu'il y a une différence significative nord/sud dans la variation de statut de la vitamine D⁽²¹³⁾.

Selon **Pozzilli**, il n'existe pas une liaison significative entre la latitude géographique et le taux sérique de la 25OHD donc la longitude est indépendante de l'hypovitaminose⁽¹⁸⁴⁾

3.12. Supplémentation durant les premiers mois de la vie

Notre étude a montré que l'association entre le taux sérique en vitamine D et la prise de la vitamine D durant les premiers mois de la vie ne présente aucune relation significative. Probablement que cette supplémentation est insuffisante pour assurer un bon statut en vitamine D surtout dans l'adolescence dont le corps a besoin plus de vitamine D pour sa croissance staturo-pondérale.

Cependant, en Nord de la Finlande, une étude de cohorte de naissance a été réalisée, dans laquelle toutes les femmes enceintes ($n = 12\ 055$) à Oulu et en Laponie, ont été suivies à 1 an. Chez des 10 366 enfants inclus dans les analyses a été suivi 1 an après la naissance, 81 enfants ont reçu un diagnostic de diabète au cours de la durée de l'étude. La supplémentation en vitamine D a été associée à une diminution de la fréquence de diabète du type 1 ajustée pour les caractéristiques néonatales, anthropométriques et sociales, le rapport de taux [RR] pour la supplémentation régulière vs pas de supplémentation avaient un RR(0.12,95% CI 0.03–0.51, et la supplémentation irrégulière vs pas de supplémentation (0.16, 0.04–0.74) ⁽³⁶⁾. Les enfants qui prenaient régulièrement la dose recommandée de vitamine D (2000 UI par jour) avaient un RR de 0.22 (0.05–0.89) ; par rapport à ceux les enfants soupçonnés d'avoir un rachitisme pendant la première année de leur vie avaient un RR de 3.0 (1.0–9.0) par rapport à ceux qui ne présentaient pas ce type de suspicion⁽³⁶⁾.

D'autre part, une méta-analyse des données issues des études cas-témoins a montré que le risque de diabète de type 1 était significativement réduit chez les nourrissons supplémentés en vitamine D par rapport à ceux non supplémentés (odds ratio groupé =0,71, IC 95% 0,60-0,84). Il y avait aussi des preuves d'un effet dose-réponse, les personnes utilisant de plus grandes quantités de vitamine D étant moins susceptibles de développer le diabète de type 1. Enfin, il a été suggéré que le moment de la supplémentation pourrait également être important pour le développement ultérieur du diabète de type 1⁽¹⁶¹⁾.

Ensuite, la supplémentation peut lutter contre aucun déficit sévère et le pourcentage d'enfants ayant un taux satisfaisant augmentait y compris lorsque l'ensoleillement était faible dans la tranche d'âge des 6 à 10ans, en particulier dans les régions du nord⁽²¹³⁾

L'apport en vitamine D était très faible chez les enfants et il a montré que la supplémentation en vitamine D des nourrissons pourrait être une stratégie sûre et efficace pour réduire le risque de DT1⁽¹⁸⁸⁾.

3.13. Anti corps anti GAD

Pour éviter les erreurs de diagnostic et bien déterminer le type du diabète, on a cherché des anticorps anti GAD comme critères de classification du DT1].

Notre étude a rapporté que 93% de la population avaient des anticorps anti GAD positives, cependant 7% n'avaient pas des anticorps anti GAD dans le sérum plasmatique se qui permet de penser que l'origine de leurs diabètes n'est pas auto-immune, alors c'est un autre type de diabète.

L'étude à la Suède, a révélé que les patients porteurs les anticorps auto-immunes (comme les anticorps anti-GAD ou anticorps de la protéine apparentée à la tyrosine phosphatase) ont été définis comme ayant des patients diabétiques du type 1 auto-immun^(214, 215).

D'autre part, dans l'analyse transversale, les taux de 25 (OH) D étaient plus bas et la prévalence de la carence en vitamine D (<50 nmol / l) était plus élevée chez les enfants ayant des auto-anticorps à îlots multiples prédominants que chez les enfants insensibles aux auto-anticorps ($59,9 \pm 3,0$ vs $71,9 \pm 1,5$ nmol / l, $p < 0,001$, 39,8% contre 28,3%, $p = 0,021$)⁽²¹⁶⁾.

3.14. Supplémentation des diabétiques carencés

Notre étude a montré que la supplémentation des diabétiques carencés en vitamine D présente une relation statistiquement significative avec $P=0.000$ dont elle peut contribuer à équilibrer l' HbA1c qui est montré durant le 2^{ème} contrôle chez $N=34$ patients, 59% de la population générale avait un HbA1c équilibré et 12% avaient un HbA1c très équilibré et 12% avaient un HbA1c non équilibré. Contrairement avec la population non supplémentée, 41% de cette population avait un HbA1C équilibré mais après un suivi d'un régime diététique plus dur que la population supplémentée et 59% avait un HbA1c non équilibré malgré le régime diététique. Il est probable que la vitamine D a augmenté la sensibilité des cellules du corps au glucose afin de le dégrader et améliorer la réponse des tissus à l'insuline ce qui est montré pour certains patients avait des épisodes d'hypoglycémie qui a nécessité un ajustement pour les doses d'insuline.

Ceci concordait, avec les résultats d'une étude de revue de littérature chez les patients diabétiques du type 2 qui a trouvé une réduction modeste de l'HbA1C après le traitement à la vitamine D ($-0,25$ [$-0,45$ à $-0,05$]), ont montré que la supplémentation en vitamine D était associée à des taux réduits d'HbA1c⁽²¹⁷⁾.

Contrairement, à nos résultats une revue systématique et méta-analyse a montré qu' aucune amélioration significative n'a été observée dans la glycémie à jeun, l'HbA1c ou la résistance à l'insuline chez ceux traités par la vitamine D par rapport au placebo⁽²¹⁸⁾.

Conclusion

La méconnaissance du rôle de la vitamine D a provoqué une négligence de sa précieuse valeur dans la modulation immunitaire mais dernièrement beaucoup de travaux sont avancés dans le domaine de recherche sur son importance dans le corps humain. Il est considéré comme une hormone agit via un VDR (récepteur nucléaire), il est connu par son action ubiquitaire, au niveau de plusieurs et différents tissus.

La vitamine D est devenue le sujet le plus prolifique de ces vingt dernières années surtout avec le nombre élevé des études sur sa relation avec le diabète, et de cette maladie avec les apports alimentaires en vit D du patient.

Notre étude a traité trois parties, la première partie était la prévalence de l'hypovitaminose D chez les diabétiques type 1 récemment diagnostiqué âgés de 1 an à 15 ans comparativement avec leur fratrie, la deuxième partie c'est l'influence des facteurs de risque sur le statut de la vitamine D comme âge, sexe La troisième partie a évalué l'effet bénéfique de la supplémentation par vit D3 sur la sensibilité des cellules pancréatique qui se manifeste par l'amélioration de HbA1C durant le 2 ème contrôle comparativement au premier contrôle.

Afin de réaliser cette étude, nous avons choisi une étude descriptive visée analytique pendant 6 mois.

Une prévalence d'hypovitaminose D méconnue **98 %**, (définie par un niveau sérique de la 25OHD < 30ng/ml), chez les diabétiques de type 1.

Les résultats de notre travail, se rapprochent des résultats de plusieurs travaux scientifiques qui ont montré une prévalence élevée de l'hypovitaminose D chez les diabétiques de type 1 au niveau du service de pédiatrie A EHS Tlemcen.

Les enfants atteints de diabète de type 1 présentaient des taux de 25OHD plus faibles au début de leur diagnostic. Des concentrations plus faibles en vitamine D peuvent contribuer au développement du diabète de type 1 et augmenter l'incidence de DT1.

Il est nécessaire de sensibiliser les parents à faire les bons choix alimentaires pour assurer des apports alimentaires en vit D, peuvent améliorer le statut en vitamine D de leurs enfants. Il faut conseiller la population sur l'exposition au soleil en toute sécurité. En outre, la supplémentation en vitamine D des produits alimentaires, en particulier ceux destinés aux enfants, doit être appliquée pour prévenir la carence en vitamine D.

Recommandations et perspectives

Les Recommandations concernant le dosage de la vitamine D et la supplémentation systématique chez les diabétiques afin de corriger leur carence et la nécessité de l'exposition solaire chez cette population.

Afin, d'assurer un bon profil vitaminique D, il vaut mieux associer le facteur alimentaire et la supplémentation en vit D surtout durant la saison d'hiver car, le régime alimentaire seule est considéré insuffisant pour couvrir les besoins journalière en vitamine D, d'autant plus le problème le plus intéressant c'est que peu de produits sont enrichis en vitamine D ce qui nécessite une sensibilisation pour que la supplémentation en vit D soit inclus dans l'industrie alimentaire.

- Il faudrait combiner une supplémentation alimentaire avec des quantités appropriées en vitamine D et adopter une politique nutritionnelle.
- Il faudrait conseiller à une supplémentation médicamenteuse en vitamine D.
- Il faudrait sensibiliser les gents sur l'intérêt de l'exposition solaire.

Actuellement, la principale conclusion tirée est que la prévention de la carence en vitamine D est très importante, non seulement pour l'état du calcium et des os, mais également pour la prévention du diabète de type 1 et des autres morbidités.

La conclusion qu'il faut retenir est que tout le monde doit connaître l'importance de la vitamine D de la prévention de sa carence et la nécessité de corriger son déficit ; d'où l'importance de la sensibilisation sur son rôle chez les diabétiques que ce soit pour son effet classique dans la calcification des os et son effet non classique comme immunomodulateur.

Les médecins doivent être attentifs durant la consultation des diabétiques pour le diagnostic d'hypovitaminose D, qui doit être évoqué devant toute douleur musculo-squelettique non étiqueté, évoluant depuis plusieurs mois.

Une prise de conscience doit être accordée pour améliorer la qualité de vie du patient diabétique.

Bibliographie

Bibliographie

1. WHO J, Organization WH. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WH. 2003.
2. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo M, Gunter E, Sahyoun N. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30(5):771-7.
3. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*. 2009;38(1):43-54.
4. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(6):1519-27.
5. Bui T, Christin-Maitre S, editors. Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie*; 2011: Elsevier.
6. Harris SS. Vitamin D and type 1 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):889-90.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1080S-6S.
8. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(3):638S-45S.
9. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort. *Diabetes care*. 2006;29(10):2244-6.
10. Guillemant J, Le H-T, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporosis International*. 2001;12(10):875-9.
11. Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, Chalas J, Garabédian M, Odièvre M. Vitamine D et maturation pubertaire. Interet et tolerance d'une supplementation vitaminique D en periode hivernale. *Archives de pédiatrie*. 1995;2(3):221-6.
12. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(11):1174-80.
13. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52(5):828-32.
14. Reynolds JJ, Holick M, De Luca H. The role of vitamin D metabolites in bone resorption. *Calcified tissue research*. 1973;12(1):295-301.

15. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;2006/09/01/;92(1):4-8.
16. Garabedian M. La 1, 25-dihydroxyvitamine D et son récepteur. *Revue du rhumatisme*. 2000;67:39-45.
17. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Néphrologie & thérapeutique*. 2011;7(2):118-38.
18. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(7):974-9.
19. Mekhancha-Dahel C, Mekhancha D, Bahchachi N, Benatallah L, Nezzal L. Surpoids, obésité: signes de la transition nutritionnelle chez des enfants et des adolescents scolarisés au Khroub, Algérie. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2005;53(5):569-73.
20. Fournier A, Garabédian M, Sebert J, Meunier P. Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral. Paris: Masson; 1984.
21. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al., editors. *Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D*. *Annales d'endocrinologie*; 2008: Elsevier.
22. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D: un acteur majeur en santé? *Archives de pédiatrie*. 2010;17(12):1687-95.
23. Schlienger J-L, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010;4(5):558-62.
24. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Åkerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(suppl 2):S125-S36.
25. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(10):2616-21.
26. Landrier J-F. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(6):245-51.
27. Bouvard B, Annveiller C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. Les effets extra-osseux de la vitamine D: faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*. 2010;77:A18-A25.
28. Salle B, Duhamel JF, Souberbielle J. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations Académie Nationale de Médecine. 2012;40.
29. Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro J-MA, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. 2006;22(12):1095-100.
30. Martins e Silva J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2007;32(3):205-29.

31. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *American journal of public health*. 2007;97(10):1746-54.
32. Lazear J, Kapustin J. Vitamin D Deficiency and Type 2 Diabetes: A Retrospective Review. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2014;10(3):175-82.
33. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
34. Garabédian M, Menn S, Nguyen T, Ruiz J, Callens A, Uhlrich J. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel. *Archives de pédiatrie*. 1999;6(9):990-1000.
35. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(3):362-71.
36. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
37. Guillemant J, Allemandou A, Cabrol S, Peres G, Guillemant S. Statut vitaminique D de l'adolescent: variations saisonnières et effets d'une supplémentation hivernale par la vitamine D3. *Archives de pédiatrie*. 1998;5(11):1211-5.
38. Okano T, Yasumura M, Mizuno K, Kobayashi T. In vivo and in vitro conversion of 7-dehydrocholesterol into vitamin D3 in rat skin by ultraviolet ray's irradiation. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 1978;24(1):47-56.
39. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006;29(3):722-4.
40. de Santé HA. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Haute Autorité de Santé. 2013.
41. Dhanesha M, Singh K, Bhori M, Marar T. Impact of antioxidant supplementation on the toxicity of methotrexate: an in vitro study on erythrocytes using vitamin e. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015;8(3):339-43.
42. Lu Z, Chen T, Zhang A, Persons K, Kohn N, Berkowitz R, et al. An evaluation of the vitamin D 3 content in fish: is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3):642-4.
43. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;2007(357):266-81.
44. Cléro É, Doyon F, Chungue V, Rachédi F, Boissin J-L, Sebbag J, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. *Thyroid*. 2012;22(4):422-9.
45. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(6):1108-10.

46. Bischoff-Ferrari HA, Keller U, Burckhardt P, Lötscher KQ, Gerber B, l'Allemand D, et al., editors. Recommandations de la Commission fédérale de l'alimentation concernant l'apport de vitamine D. Forum Med Suisse; 2012.
47. Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reproduction Nutrition Development*. 2001;41(2):119-28.
48. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of internal medicine*. 2000;247(2):260-8.
49. aliments Afdssd. Synthèse de l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2:(INCA 2) 2006-2007: Afssa; 2009.
50. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1689S-96S.
51. Kim S, Stephens LD, Fitzgerald RL. How much is too much? Two contrasting cases of excessive vitamin D supplementation. *Clinica Chimica Acta*. 2017;473:35-8.
52. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC, et al. Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Bone*. 2007;40(6):1517-28.
53. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
54. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Revue francophone des laboratoires*. 2009;2009(414):31-9.
55. Henry H, Norman A. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annual review of nutrition*. 1984;4:493.
56. Lawson D, Wilson P, Kodicek E. Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochemical Journal*. 1969;115(2):269-77.
57. Nemazannikova N, Antonas K, Dass CR. Vitamin D: metabolism, molecular mechanisms, and mutations to malignancies. *Molecular carcinogenesis*. 2014;53(6):421-31.
58. Jehan F, Voloc A. Actions classiques de la vitamine D: apport de la génétique humaine et de modèles de souris génétiquement modifiées. *Biologie Aujourd'hui*. 2014;208(1):45-53.
59. Bardin T. *Traité de thérapeutique rhumatologique*: Flammarion Médecine-Sciences; 2007.
60. Silve C. Le FGF23, une "nouvelle" hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D. *La Presse Médicale*. 2005;34(19):1384-90.

61. Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM. Fibrates Suppress Bile Acid Synthesis via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α -Mediated Downregulation of Cholesterol 7 α -Hydroxylase and Sterol 27-Hydroxylase Expression. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(11):1840-5.
62. Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2005;433(2):397-412.
63. Slatopolsky E, Dusso A, Brown AJ. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *The American journal of the medical sciences*. 1999;317(6):370-6.
64. Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Lutton C. Hepatic and extrahepatic sterol 27-hydroxylase: roles in cholesterol and bile acid metabolism and associated diseases. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2003;27(1):100.
65. Armbrrecht H, Hodam T, Boltz M. Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D 3-1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2003;409(2):298-304.
66. Portale AA, Miller WL. Human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase: cloning, mutations, and gene expression. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(7):620-5.
67. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart P. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *Journal of molecular endocrinology*. 2000;25(2):141-8.
68. Gao X, Dwivedi P, Omdahl J, Morris H, May B. Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *Journal of molecular endocrinology*. 2004;32(1):87-98.
69. Chen K-S, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α , 25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 1995;1263(1):1-9.
70. Murayama A, Kim Ms, Yanagisawa J, Takeyama Ki, Kato S. Retracted: Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *The EMBO journal*. 2004;23(7):1598-608.
71. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(1):177.
72. Matsuoka LY, IDE L, WORTSMAN J, MACLAUGHLIN JA, HOLICK MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;64(6):1165-8.
73. Belaid S, Martin A, Schott A-M, Laville M, Le Goaziou M-F. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *La presse médicale*. 2008;37(2):201-6.

74. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1988;67(2):373-8.
75. Holick MF, editor *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
76. Clemens T, Henderson S, Adams J, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*. 1982;319(8263):74-6.
77. Mistretta V, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier E. Vitamine D2 ou vitamine D3? *La Revue de médecine interne*. 2008;29(10):815-20.
78. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.
79. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370(9588):657-66.
80. Capiati D, Vazquez G, Boland R. Protein Kinase C α Modulates the Ca²⁺ Influx Phase of the Ca²⁺ Response to 1 α , 25-Dihydroxy-Vitamin-D3 in Skeletal Muscle Cells. *Hormone and Metabolic Research*. 2001;33(04):201-6.
81. Souberbielle J, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al., editors. *Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status*. *Annales d'endocrinologie*; 2008.
82. Espié M, Wassermann J, de Kermadec E, Lalloum M, Coussy F. Vitamine D et cancers. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1405-11.
83. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *The Lancet*. 1998;352(9129):709-10.
84. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(2):229-38.
85. Thouvenot É, Camu W. Vitamine D et neurologie. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1398-404.
86. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(2):80-6.
87. Ghosn J, Viard J-P. Vitamine D et infections. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1371-6.
88. Garabedian M. Dosage des vitamines D circulantes (méthodologie, pièges analytiques, intérêt clinique). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1991;6(1):29-35.

89. Benhamou CL. Les carences et insuffisances en vitamine D: une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. Elsevier Masson; 2008.
90. Van der Wielen RP, De Groot L, Van Staveren W, Löwik M, Van den Berg H, Haller J, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*. 1995;346(8969):207-10.
91. Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international*. 1997;7(5):439-43.
92. Santé ENN. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS). *Inst Veill Sanit—Étude Natl Nutr santé ENNS*. 2006;2006:77.
93. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, et al. O62 Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2011;46:S50-S1.
94. Deplanque X, Wullens A, Norberciak L. Prévalence et facteurs de risque de l'insuffisance en vitamine D chez l'adulte sain entre 18 et 65 ans dans le Nord de la France. *La Revue de Médecine Interne*. 2017;38(6):368-73.
95. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster J. Prévalence élevée de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée en Europe et principalement en France: analyse d'une cohorte de 8532 sujets. *Revue du rhumatisme*. 2006;10(73):1052.
96. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1586-91.
97. Elsammak M, Al-Wossaibi A, Al-Howeish A, Alsaeed J. High prevalence of vitamin D deficiency in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study/Prévalence élevée de carence en vitamine D dans la région ensoleillée de l'est de l'Arabie saoudite: une étude en milieu hospitalier. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011;17(4):317.
98. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):180-3.
99. Zahi S, Mahir L, Tchonda E, Lmidmani F, El Fatimi A, editors. Le déficit en vitamine D chez la femme marocaine voilée: enquête prospective. *Annales d'Endocrinologie*; 2015: Elsevier.
100. Lehtihet S DH. Thèse sur le statut de la vitamine D chez les femmes ménauposées de la localité de Douera ,thèse de doctorat en science médicale ,université de Blida 2012.
101. BELAID W. Evaluation du statut en vitamine D, calcium et phosphore chez les sujets obèses et en surpoids 2015.
102. Souberbielle J-C. Les dosages des hormones calciotropes: PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. *Revue du rhumatisme monographies*. 2012;79(4):221-6.

103. Ait Abderrahmane S, Kamali Z. Prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans 2016.
104. Revillard J-P. Immunologie: De Boeck Supérieur; 2001.
105. Leino A, Turpeinen U, Koskinen P. Automated measurement of 25-OH vitamin D3 on the Roche Modular E170 analyzer. *Clinical chemistry*. 2008;54(12):2059-62.
106. Wallace A, Gibson S, De La Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*. 2010;75(7):477-88.
107. Snellman G, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Wernroth L, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PloS one*. 2010;5(7):e11555.
108. De La Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(4):612-9.
109. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, Lau SL, Gunton JE. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clinical endocrinology*. 2014;80(2):169-81.
110. Cavalier E, Souberbielle J-C. An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status. *MEDECINE NUCLEAIRE-IMAGERIE FONCTIONNELLE ET METABOLIQUE*. 2009;33(1):7-16.
111. Nkembe C-A, Myara J, Helft G, Blacher J. Vitamine D et risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2009;3(3):247-50.
112. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American college of nutrition*. 2003;22(2):142-6.
113. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIQ. *Presse Med*. 2011;40(7/8):673-82.
114. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
115. Chel V, Wijnhoven H, Smit J, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporosis International*. 2008;19(5):663-71.
116. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):981-8.
117. Zheng YT, Cui QQ, Hong YM, Yao WG. A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115850.

118. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):677-81.
119. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1357-64.
120. santé Afdssdpd. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D. 2009.
121. Turck D, Pédiatrie CdNdISFd. Allaitement maternel: les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de pédiatrie*. 2005;12:S145-S65.
122. Salle B-L, Delvin E, Claris O. Vitamines liposolubles chez le nourrisson. *Archives de pédiatrie*. 2005;12(7):1174-9.
123. Mallet E. We thought everything had been said about vitamin D, but deficiency still exists and it is not only bone effects. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2010;17(6):810.
124. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme*. 2011;78(2):128-33.
125. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2004;50(1):72-7.
126. Bahri L, Sanhaji L, Tayeb Z, El Maataoui O, Farouqi B, Takourt B, et al. Vitamine D et immunité. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2013 (23).
127. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(1):77-88.
128. Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(9):1924-9.
129. Terrier B, Souberbielle J-C, Saadoun D, Schoindre Y, Sene D, Musset L, et al. Corrélation entre les taux sériques de 25OH vitamines D et les manifestations extrahépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. *La Revue de médecine interne*. 2010;31:S71-S2.
130. Klack K, de Carvalho JF. Fréquence élevée de l'insuffisance en vitamine D au cours du syndrome des antiphospholipides primitif. *Revue du rhumatisme*. 2010;77(6):648-9.
131. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach H, Meroni P, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010:annrhumdis134817.

132. Zold E, Szodoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(5):R123.
133. Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(2):260-5.
134. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS one*. 2010;5(2):e9193.
135. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg J, Wallace D, Koeffler H. Vitamin D3 and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clinical immunology*. 2001;99(1):82-93.
136. Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É. Effets non osseux de la vitamine D. *médecine/sciences*. 2010;26(4):417-21.
137. Bozkurt N, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*. 2013;19(3):479-84.
138. Babouche DY. Santé: 1.8 million de personnes atteintes de diabète en Algérie. *L'Actualité en temps réel*. 14 NOV 2017.
139. RODIER M. Le diabète de type 1. *Médecine nucléaire*. 2001;25(2):95-101.
140. L'ADA E. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism (Paris)*. 1999;25:72-83.
141. Spinass G, Lehmann R. Diabète sucré: diagnostic, classification et pathogénèse. *Abteilung Endokrinologie und Diabetologie*. 2001;20:519-25.
142. Les critères biologiques D, SUCRÉ DDD. Définition et classification du diabète. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2001;25(2):91.
143. Gorochoff G, Papo T. *Immunologie*: Wolters Kluwer France; 2000.
144. Lévy-Marchal C. Que nous a appris la mesure de l'incidence du diabète de l'enfant? *Bull Epidemiol Hebd*. 2007;44:374-7.
145. Philips J-C, Radermecker R. Le diabète de type 1: de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Revue médicale de Liège*. 2012;67(5-6):319-25.
146. Grimaldi A. *Diabétologie: questions d'internat: 1999-2000*: Université Paris VI Pierre et Marie Curie: Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière; 2000.
147. Bouhours-Nouet N, Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *EMC-Pédiatrie*. 2005;2(3):220-42.

148. Aribi M. Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabetes. Type 1 Diabetes-Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy: InTech; 2011.
149. Viskari HR, Koskela P, LONNROT M, Luonuansuu S, Reunanen A, Baer M, et al. Can enterovirus infections explain the increasing incidence of type 1 diabetes? Diabetes Care. 2000;23(3):414-.
150. Luppi P, Alexander A, Bertera S, Noonan K, Trucco M. The same HLA-DQ alleles determine either susceptibility or resistance to different coxsackievirus-mediated autoimmune diseases. Journal of biological regulators and homeostatic agents. 1999;13(1):14-26.
151. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, Bouillon R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. Diabetes. 1992;41(11):1491-5.
152. Bhalla AK, AMENTO EP, CLEMENS TL, HOLICK MF, KRANE SM. Specific high-affinity receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1983;57(6):1308-10.
153. Thurin J-M, Baumann N. Stress, pathologies et immunité: Flammarion médecine-sciences; 2003.
154. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. New England Journal of Medicine. 2004;350(14):1398-404.
155. Knip M, Åkerblom H. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Experimental and clinical endocrinology & diabetes. 1999;107(S 03):S93-S100.
156. Grimaldi A. Traité de diabétologie: Flammarion médecine-sciences; 2009.
157. Orban J-C, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation. 2008;17(8):761-7.
158. Lawrence SE, Cummings EA, Pacaud D, Lynk A, Metzger DL. Prise en charge du diabète de type 1 à l'école: recommandations de politiques et de pratiques. Paediatrics & child health. 2015;20(1):40-4.
159. De Jaeger C, Chérin P. Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité. 2010;2(4):182-99.
160. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(6):2017-29.
161. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Archives of disease in childhood. 2008;93(6):512-7.
162. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic β -cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). Diabetic Medicine. 2006;23(8):920-3.

163. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;89:121-5.
164. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *The FASEB journal*. 2003;17(3):509-11.
165. Kayaniyil S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*. 2011;60(11):2947-53.
166. Maestro B, CAMPIÓN J, DÁVILA N, CALLE C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine journal*. 2000;47(4):383-91.
167. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *Journal of molecular biology*. 2005;349(2):248-60.
168. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(4):549-55.
169. Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997;40(3):344-7.
170. Forouhi NG, Luan Ja, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619-25.
171. Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(6):965-71.
172. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among US adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. *Diabetes care*. 2010;33(2):344-7.
173. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes care*. 2006;29(10):2244-6.
174. Pani MA, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur MP, Usadel KH, et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*. 2000;49(3):504-7.
175. Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R, Niino M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):3137-40.

176. McDermott M, Ramachandran A, Ogunkolade B, Aganna E, Curtis D, Boucher B, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*. 1997;40(8):971-5.
177. Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É. Non phosphocalcic actions of vitamin D. *Medecine sciences: M/S*. 2010;26(4):417-21.
178. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(10):3927-35.
179. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney international*. 2010;78(2):134-9.
180. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(41):15896-901.
181. Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012;56(7):423-8.
182. Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF, Abdelsalam SM, Ali AA, Esh AM. Vitamin D status in diabetic Egyptian children and adolescents: a case-control study. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39(1):73.
183. Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist H, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2006;49(12):2847-52.
184. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37(11):680-3.
185. Federico G, Genoni A, Puggioni A, Saba A, Gallo D, Randazzo E, et al. Vitamin D Status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018.
186. Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, Dhaunsi GS, Haider MZ. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. *BMC pediatrics*. 2016;16(1):95.
187. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yakout SM, Aljohani NJ, et al. Lower vitamin D status is more common among Saudi adults with diabetes mellitus type 1 than in non-diabetics. *BMC Public Health*. 2014;14(1):153.
188. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta diabetologica*. 2009;46(3):183.

189. Mansour MM, Alhadidi KM. Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(2):263.
190. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *European journal of pediatrics*. 2013;172(12):1607-17.
191. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10.
192. Nakano S, Suzuki M, Minowa K, Hirai S, Takubo N, Sakamoto Y, et al. Current Vitamin D Status in Healthy Japanese Infants and Young Children. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2018;64(2):99-105.
193. Hirschler V, Maccallini G, Molinari C, Aranda C, Group SAdICS. Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinean children living at high altitudes. *Pediatric diabetes*. 2013;14(3):203-10.
194. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-e9.
195. Çizmecioğlu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoğlu O, Hatun Ş. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2008;1(2):89.
196. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2004;27(12):2813-8.
197. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4–8 y living in the southeastern United States–. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(1):75-81.
198. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry J, Mughal M. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(7):569-72.
199. McGillivray G, Skull SA, Davie G, Kofoed SE, Frydenberg A, Rice J, et al. High prevalence of asymptomatic vitamin D and iron deficiency in East African immigrant children and adolescents living in a temperate climate. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(12):1088-93.
200. Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC public health*. 2011;11(1):95.
201. Puri S, Marwaha RK, Agarwal N, Tandon N, Agarwal R, Grewal K, et al. Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *British Journal of Nutrition*. 2008;99(4):876-82.

- 202.Reid I, Gallagher D, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age and ageing*. 1986;15(1):35-40.
203. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60(sup5):60-70.
- 204.Marwaha RK, Tandon N, Agarwal N, Puri S, Agarwal R, Singh S, et al. Impact of two regimens of vitamin D supplementation on calcium—vitamin D—PTH axis of schoolgirls of Delhi. *Indian pediatrics*. 2010;47(9):761-9.
- 205.Kemink S, Hermus A, Swinkels L, Lutterman J, Smals A. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23(5):295-303.
- 206.Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents—. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):150-8.
- 207.Meulmeester J, Wedel M, Boshuis P, Hulshof K, Luyken R. Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands. *European journal of clinical nutrition*. 1990;44(6):461-70.
- 208.Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1212-21.
- 209.Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*. 2009;123(3):797-803.
- 210.Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, Swaby-Ellis ED, Smith JL, Jacques A, et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics*. 2010;125(4):633-9.
- 211.Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Leino A, Heinonen OJ, Rautava E, Viikari J. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *British journal of nutrition*. 2008;100(2):418-23.
- 212.Jelinek GA, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2015;15(1):132.
- 213.Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Basuyau J-P, et al. Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10 ans: étude nationale multicentrique chez 326 enfants. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(10):1106-14.

214. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002;51(6):1754-62.
215. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(3):409-12.
216. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, Warncke K, Krasmann M, Winkler C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia*. 2014;57(5):902-8.
217. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2017;73:67-76.
218. George P, Pearson E, Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2012;29(8).

Annexes

Annexes

Annexes 01 : Questionnaire

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE TIDJANI DAMERDJI TLEMCEN

SERVICE DE PEDIATRIE A FICHE DE RENSEIGNEMENT

Date de l'enquête :.....

Patient N°= :.....

Numéro de téléphone :.....

Service de :.....

Malade : hospitalisé ambulatoire

N°dossier médicale :.....

Données démographiques

Nom.....

Prénom.....

Age :.....

Sexe : masculin féminin

Date de naissance :.....

Résidence :.....

Aspect physique :

Poids (Kg) :.....

Taille(Cm) :.....

Indice de masse corporelle(IMC=Kg/m²) :.....Normal Insuffisance Surpoids

Obésité

Diagnostic :

2.1 Histoire de la maladie et diagnostic clinique :

Date de la découverte de la maladie :

Age du diagnostic :

Symptômes précédent le diagnostic :

Habitudes alimentaires : équilibré non équilibré Manger beaucoup de produits lactés : oui non Antécédents familiaux de diabète : oui non Si oui : quelle est le degré : 1er degré 2^{ème} degrés Niveau socio-économique du patient : bon moyen bas Zone d'habitat : urbaine rurale

Temps d'exposition au soleil du patient :

<30 min entre 30 et 60 min 60 min Respect des mesures hygiéno-diététique : oui non Prise des traitements influençant le taux de la vitamine D : oui non

Avez-vous prendre du calcium ou calcium associé avec de la vitamine D dernièrement :

oui non Phototype : clair mat brun noir Prise de traitement influençant le taux du vit D : oui non Avez-vous d'autres pathologies associées : oui non

Si oui ; quelle sont ses pathologies :

Avez-vous prendre des suppléments en vit D ces derniers 3 mois :

.....

Tests	Résultats	Unités
25 OH D		ng/ml
PTH		Pmol/l
Anti GAD		
FT4		Pmol/l
TSH		uUI/ml
Anti TPO		uUI/ml
HbA1c durant le premier contrôle		En pourcentage (%)
HbA1c durant le deuxième contrôle		En pourcentage (%)

Fratrie	Sexe G/F	Taux de 25OHD(ng/ml)	Taux de PTH (pg/ml)

Annexes 02 : Consentement éclairé

La carence en vitamine D a été incriminée dans la susceptibilité du DT1 chez l'es enfant comme conséquence d'une carence dans le taux sérique de la 25 OH D, Actuellement plusieurs scientifiques dans le monde ont adopté cette étude afin de visualiser cette relation entre l'hypovitaminose D et le DT1, et cherchant les facteurs de risque influençant le statut de la vitamine D.

Notre étude aussi a adopté cette étude au niveau du service de pédiatrie à l'EHS de Tlemcen afin de prouver cette relation.

Je soussigné(e),

Mr/Mme/Mlle

Né (e) le :

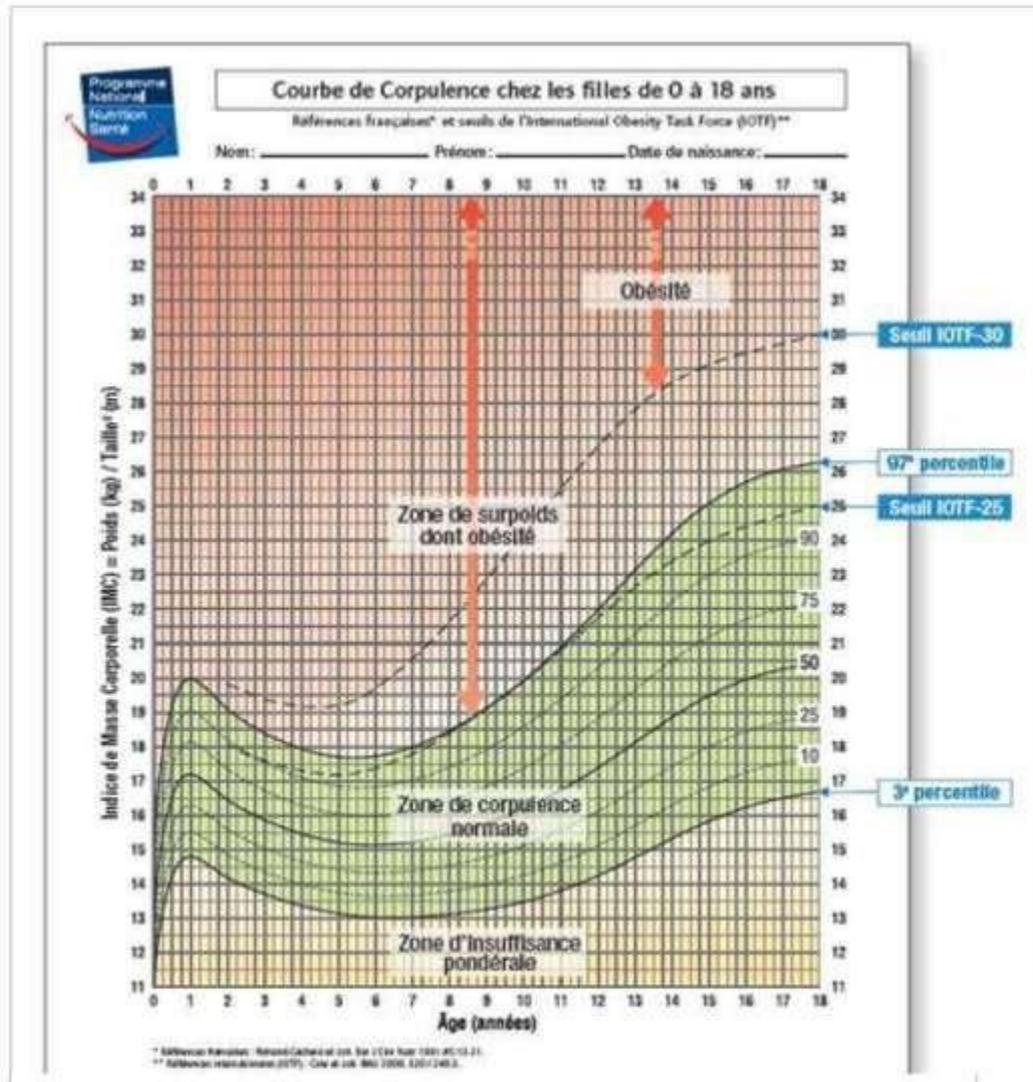
Demeurant à :

J'autorise à ma fille ou à mon fils à participer à l'étude sur l'évaluation du statut de la vitamine D chez l'enfant diabétique Type 1 au niveau du Service de Pédiatrie à l'EHS de Tlemcen et à effectuer des prélèvements sanguins périphériques.

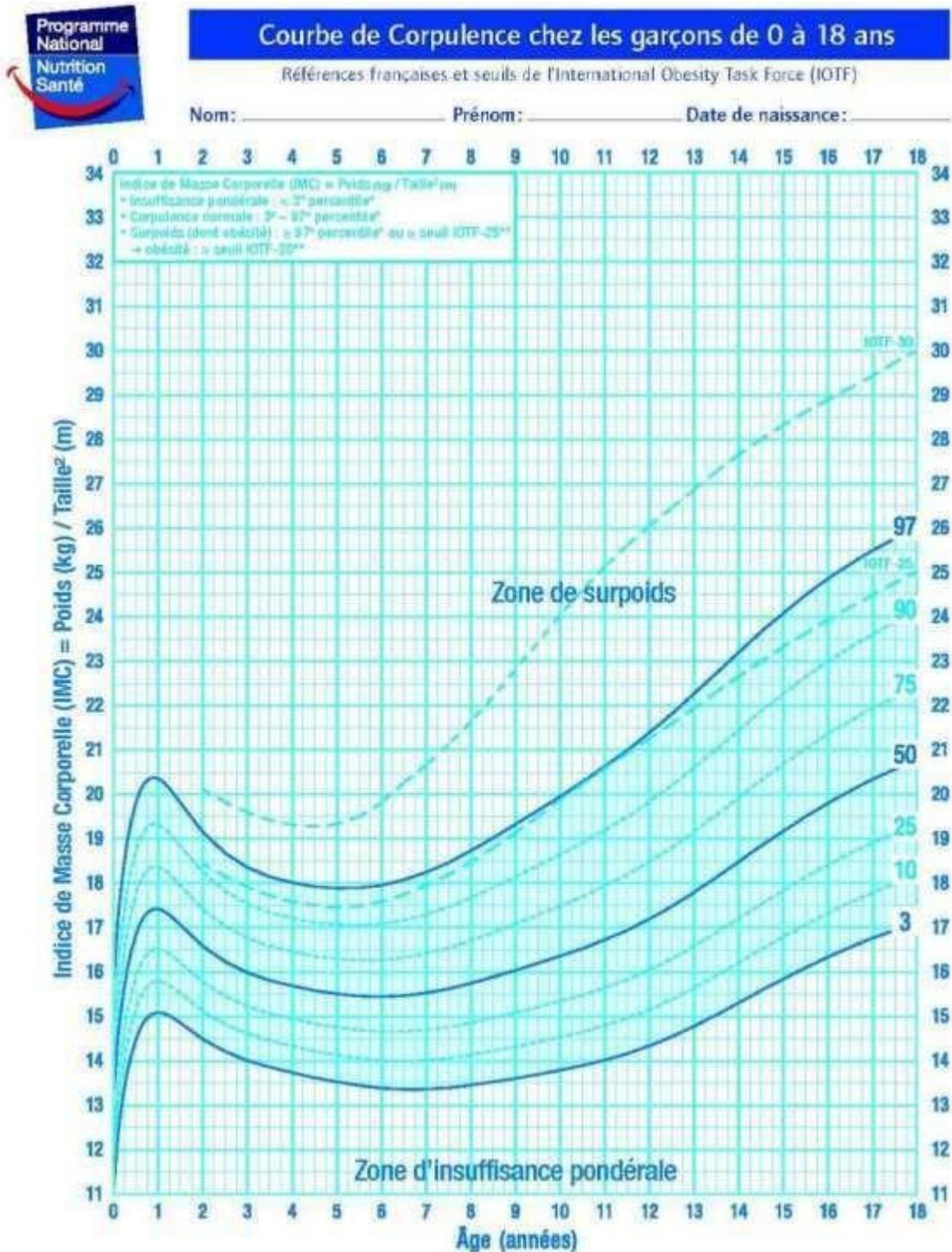
**Signature du patient/parent/tuteur
Lu et approuvé**

Tlemcen, le:.....

Annexes 03 : Illustration des seuils recommandés pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant de 0 à 18ans



Annexes 04 : Courbe de corpulence chez les garçons de 0 à 18ans



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de IMC officielles dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* basées des données de l'World allgertrivide française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Dr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** adapatant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cahera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45: 13-21
 ** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6



Annexe 05: Apport en vitamine D

418

M. Garabédian et al. / Archives de pédiatrie 12 (2005) 410-419

2. Alimentation - Apports en vitamine D

Avez-vous pris un traitement comportant de la vitamine D seule ou en association dans les 3 derniers mois (Vitamines en ampoule ou comprimé, gélules huile foie morue...)?

(si oui, le questionnaire est terminé, score alimentaire final de Vitamine D = 9) OUI

NON

- Évaluez votre consommation d'un ou plusieurs des poissons suivants uniquement (ne pas prendre en compte la consommation d'autres poissons tels que cabillaud, sole, merlan)

(exemple : dans la semaine, vous avez pris du poisson frais :

1 fois du saumon, 1 fois du hareng et 1 fois des sardines, cocher plus d'1 fois/semaine = cote 3)

RESULTATS

Poissons FRAIS OU CONGELÉS :

saumon, sardine, hareng, truite arc-en-ciel, maquereau, thon, anguille, flétan

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons FUMES ou MARINES : saumon, hareng, maquereau

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons en CONSERVE : sardine, hareng, thon, maquereau, anchois

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 0)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 1)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
---	---	--	--------------------------

ALIMENTS ENRICHIS EN VITAMINE D : lait enrichi, autre boisson enrichie (soja, ...) et produits laitiers frais enrichis (yaourt, petit suisse,...)

1 à 3 bols de LAIT enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 1)	au moins 4 bols de lait enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 2)	<input type="checkbox"/>
---	--	--------------------------

au moins 1 produit laitier frais enrichi par jour <input type="checkbox"/> (coter : 1)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Si le total de la cotation est supérieur à 9, inscrire néanmoins 9

VOTRE SCORE APPORTS VITAMINE D

Annexes 6 : Exposition solaire et les apports alimentaires de vitamine D

Questionnaires sur l'exposition solaire et les apports alimentaires de vitamine D

Date de remplissage du questionnaire

Merci de répondre à ce questionnaire en ne cochant qu'une seule case par proposition
Si plusieurs réponses sont possibles, tenir compte uniquement de la réponse la plus cotée.

I. Exposition solaire sur l'année écoulée

(Entre aujourd'hui et l'an dernier à la même date)

Ne doit être considérée que votre dernière exposition au soleil pendant au moins une semaine:

- entre le 1er juin et 30 septembre dernier (en France métropolitaine ou pays de même latitude)
- ou quelle que soit la période de l'année, si pays chauds ou montagne,
- et quelle que soit l'activité (récréation, football, terrasse de café, trajet maison-école, en vacances ou activité en plein air...)

RESULTATS

- Lieu principal d'exposition solaire (en plein air) pendant la période considérée :

agglomération campagne montagne mer/plage
(coter : 1) (coter : 2) (coter : 3) (coter : 3)

- Pendant ces moments passés en plein air, avez-vous exposé au soleil ?

tête tête, bras, jambes corps entier
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 2)

TOTAL

Votre dernière exposition solaire remonte au mois deannée

Nombre de mois écoulés depuis votre dernière exposition solaire N =.....

N	TOTAL				
	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5
1	0,95	1,90	2,85	3,80	4,75
2	0,90	1,80	2,70	3,60	4,50
3	0,85	1,70	2,55	3,40	4,25
4	0,80	1,60	2,40	3,20	4
5	0,75	1,50	2,25	3	3,75
6	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50
7	0,65	1,30	1,95	2,60	3,25
8	0,60	1,20	1,80	2,40	3
9	0,55	1,10	1,65	2,20	2,75
10	0,50	1	1,50	2	2,50
11	0,45	0,90	1,35	1,80	2,25
12	0,40	0,80	1,20	1,60	2

A l'intersection TOTAL (des points obtenus) et N (nombre de mois depuis dernière exposition), repérez

VOTRE SCORE EXPOSITION SOLAIRE = ,

Source : Garabédian, M. "Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel." *Archives de pédiatrie* 6(9): 990-1000

Résumé

Sujet: Evaluation du Statut de la vitamine D chez les enfants récemment diabétiques type 1 âgés entre 1 an et 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen.

De plus en plus des recherches ont montré l'importance de la carence en vitamine D dans la population générale qui est incriminer dans plusieurs problèmes de santé .Des nouvelles études épidémiologiques permettent de contrôler certaines hypothèses sur l'association entre les taux bas de vitamine D et l'augmentation de nombreuses pathologies. Une relation entre des concentrations basses de 25 (OH) D et une augmentation de la fréquence de diabète type 1 a été révélé dans plusieurs études.

Objectif : Notre étude a évalué le statut de la vitamine D chez les enfants récemment diabétiques type 1 hospitalisés dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen durant 6 mois.

Résultats : L'âge moyen est de 8,44ans \pm 3,54. Le taux sérique moyen de la vitamine D est de 17,46 ng/ml \pm 6,65. La médiane est de 17,19.Le minimum est de 4,44 ng/ml. Le maximum est de 37,70ng/ml.

Méthode : Il s'agissait d'une étude descriptive visé analytique dans le service de pédiatrie A EHS de Tlemcen. Chez des patients diabétiques type 1 récemment diagnostiqués (âge de 1 an à 15 ans et. En plus des informations de base et de la prise en charge concernant leur diabète, les paramètres métaboliques et le 25 (OH) D sérique ont été mesurés et le taux sérique de la PTH, anti GAD, TSH, FT4, anti TPO et l'HbA1c.

La prévalence de l'hypovitaminose D dans notre étude est de 98% (pour des taux inférieurs à 30 ng/ml dont 16 % ont présenté une carence sévère en vitamine D et 46% souffraient d'une carence modérée et 36% souffraient d'une insuffisance et 2 % des patients avaient un taux normal. On a démontré dans notre étude que L'hypovitaminose D n'est pas liée significativement avec le sexe, l'âge, l'IMC, phototype, la zone d'habitat, la supplémentation en 1ère année ($p>0,05$), mais ça n'exclue pas l'influence de ces facteurs négativement sur le profil vitamérique du patients car notre étude a us plusieurs difficulté durant sa réalisation et aussi la faible taille d'échantillon.

Conclusion : L'insuffisance en vitamine D (98%) est élevée dans notre étude qui nécessite une sensibilisation sur l'importance et le bon choix alimentaire et une exposition solaire efficace afin d'assurer les apports en 25(OH)D

Mots clés :vitamine D, insuline, diabète type 1, supplémentation en vitamine D, hémoglobine glyquée A1.

Abstract:

Subject: Evaluation of vitamin D status in children with type 1 diabetes; who are between 1 and 15 years old and hospitalized in the EHS Tlemcen pediatric ward.

More and more research has shown the importance of vitamin D deficiency in the general population, which is implicated in many health problems. New epidemiological studies help to control some hypotheses about the association between low vitamin D levels and the increase of much pathology. A relationship between low concentrations of 25 (OH) D and an increase in the incidence of type 1 diabetes has been revealed in several studies.

Purpose: Our study assessed the status of vitamin D in children with type 1 diabetes who were hospitalized in the EHS Tlemcen Pediatric Department for 6 months.

Results: The mean age is 8.44 \pm 3.54 the mean serum level of vit D is 17.46 ng / ml \pm 6.65. The median is 17.19. The minimum is 4.44 ng / ml. The maximum is 37.70 ng / ml.

Method: This was a targeted descriptive study in the EHS pediatric department of Tlemcen. In newly diagnosed Type 1 diabetic patients (age 1 to 15 years) and in addition to basic information and management regarding their diabetes, metabolic parameters and serum 25 (OH) D were measured and serum levels of PTH, anti GAD, TSH, FT4, anti TPO and HbA1c.

The prevalence of hypovitaminosis D in our study was 98% (for levels below 30 ng / ml); which 16% had a severe deficiency of vitamin D , and 46% suffered from a moderate deficiency and 36% suffered from 2% of patients had a normal level . it was demonstrated in our study that hypovitaminosis D is not significantly related to sex, age, BMI, phototype, supplementation in 1st year ($p>0,05$), but it does not exclude the influence of these factors negatively on the vitamin profile of the patient because our study has several difficulties during its realization and also the small sample size.

Conclusion: Vitamin D deficiency (98%) is high in our study, which requires awareness in Algerian society about the importance of vitamin D and the right food choice and effective sun exposure to ensure intakes in 25 OHD.

Key words: vitamin D, insulin, type 1 diabetes, supplementation with vitamin D, glycated hemoglobin A1

ملخص :

الموضوع تركيز فيتامين د عند الأطفال المصابين بالنوع الأول من داء السكري ، والذين تتراوح أعمارهم بين سنة واحدة و 15 سنة على مستوى مستشفى تلمسان قسم طب الأطفال لمدة سنة أشهر. لقد اظهرت العديد من الابحاث العلمية والدراسات خطورة نقص الفيتامين د ونتائج التي تنجر عن ذلك بحيث اظهرت اخر الدراسات دوره كمعدل مناعي وخاصة العلاقة التي تربطه بالداء السكري نوع اول لدى الاطفال **الغرض:** لقد اعتمدنا في دراستنا على وصف تراكيز الفيتامين د لدى الأطفال المصابين بالنوع الأول من داء السكري الذين تم إدخالهم قسم طب الاطفال بمستشفى تلمسان.

الطريقة: كانت هذه الدراسة وصفية في قسم طب الأطفال في تلمسان. لمرضى السكري من النوع الأول الذين تم تشخيص إصابتهم حديثاً (من عمر 1 إلى 15 عامًا) ، بالإضافة إلى المعلومات الأساسية المتعلقة بمرضهم ، تم قياس الأيضية تراكيز التالية PTH, anti GAD ، 25 OHD ، TSH ، FT4 ، HbA1c ، anti TPO .

النتائج: ان متوسط العمر هو 8,44 \pm 3,54 ، وهو متوسط مستوى تركيز الفيتامين د هو 17,46 نانوغرام / مل \pm 6,65. الوسيط هو 17,19. الحد الأدنى هو 4,44 نانوغرام / مل. الحد الأقصى هو 37,70 نانوغرام / مل.

كان انتشار نقص الفيتامين د الاجمالي في دراستنا 98 % (لمستويات أقل من 30 نانوغرام / مل) ؛ 16% لديهم نقص حاد اقل من 10 نانوغرام / مل في فيتامين د ، و 46% يعانون من نقص خفيف اقل من 20 نانوغرام / مل و 36% يعانون نقص ضعيف اقل بين 20-30 نانوغرام / مل من 2% من المرضى لديهم مستوى طبيعي. اكثر من 30 نانوغرام / مل لقد اثبت في دراستنا ان نقص فيتامين د لا يرتبط بشكل كبير بالجنس والعمر ومؤشر كتلة الجسم والنمط الضوئي و التزويد بالفيتامين د في السنة الأولى ($p>0$) ، (05) ، ولكنه لا يستبعد تأثير هذه العوامل سلبيًا على صورة فيتامين المريض لأن دراستنا لديها العديد من الصعوبات أثناء تحقيقها وكذلك حجم العينة الصغير.

الخلاصة: إن نقص فيتامين 98) D % (مرتفع في دراستنا ، الأمر الذي يتطلب الوعي في المجتمع الجزائري حول أهمية الفيتامين D والاختيار الغذائي الصحيح والتعرض الفعال للشمس لضمان المآخذ اللازمة في OHD25

الكلمات استدلالية ، فيتامين د ، انسولين، سكري نوع اول، التزويد بالفيتامين د ، هيمو غلوبين عليكي..